

EXPERIENTIA



MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATÜRWISSENSCHAFT
REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURÉS ET APPLIQUÉES
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Herausgeber:

A.v.MURALT • L.RUZICKA • J.WEIGLE
Bern Zürich Genève

Redaktion: P.-D. Dr. H. Mislin, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG., BASEL 10 - SCHWEIZ - SUISSE - SVIZZERA - SWITZERLAND
Telephon: Basel Nr. 498 00 - Telegr.-Adr.: Edita Basel

Vol. II - Nr. I

15. Januar 1946

Fr. 2.—

INHALT - SOMMAIRE - SOMMARIO - CONTENTS

R. HAEPFELI: Entwicklung und Probleme der Schnee- und Gletscherkunde in der Schweiz	I
S. EDLBACHER: Das Ganzheitsproblem in der Biochemie	7
J. CADISCH: On some Problems of Alpine Tectonics	18

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires

Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

K. KRATZL und CH. BLECKMANN: Über die Bromierung der Ligninsulfosäure und deren Modellsubstanzen	24
P. GASCHE: Zur Frage des Angriffspunktes des Thiouracils	24
P. GASCHE und J. DRUEY: Wirksamkeit schilddrüsenhemmender Stoffe auf die Xenopus-metamorphose	26
H. SCHALTEGGER: Sterine als ionoide Systeme	27
R. ROBINSON: The Constitution of Strychnine	28
H. STAUB: Histaminämie nach Adrenalin	29
W. SCHWEIZER und E. A. ZELLER: Über die Wirkung von l-Tyrosin auf die junge Ratte	30
O. ISLER, M. KOFLER, W. HUBER und A. RONCO: Synthese von Vitamin-A-Methyläther	31

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications - Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Frontiers in Cytochemistry. Edited by Normand L. Hoerr (J. Cattell Press, Lancaster, Pa., 1943) (Ref. Ch. Wunderly)	31
---	----

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (400) Jahren - L'activité du Centre de théories physiques de l'Institut Henri Poincaré pendant les dernières années - L'embryologie expérimentale dans les Pays-Bas pendant la guerre (1940-1945)	32/40
---	-------

Die «Experientia» stellt sich die Aufgabe:

1. durch zusammenfassende Originalartikel in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze vorläufige Mitteilungen aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener Bücher, durch Referate über Kongresse und Versammlungen sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

«Experientia» si propone di pubblicare:

1. articoli originali riassuntivi, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. brevi relazioni;
3. recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

«Experientia»

1. publiera des articles originaux écrits dans une des langues principales sur les recherches scientifiques récentes;
2. publiera de brèves communications;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des comptes rendus concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.

The aim of «Experientia» is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish brief reports;
3. to give information about the most important events in natural science by means of reviews of the latest books, reports on congresses and meetings, as well as through other communications.

E X P E R .

Die «Experientia» erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt beim unterzeichneten Verlag bezogen werden. Der Preis einer Einzelnummer beträgt Fr. 2.—. Bei direkter Zustellung durch den Verlag kostet das Jahresabonnement Fr. 20.—. Beim Versand ins Ausland erfolgt Zuschlag der Portokosten. Preise in Schweizerwährung.

Alle Zuschriften an die Redaktion der «Experientia» sind ausschließlich an den unterzeichneten Verlag zu richten.

Redaktionsschluß 25 Tage vor Erscheinungstermin, d. h. am 20. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 100 GRATISREPROZÜGE im Format 14,5 × 21 cm ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Sonderdrucke und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separatabzüge sind vor dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Preise für Inlandanzeigen: $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 200.—, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme: Senger-Annoncen, Zürich 2, Gotthardstraße 61, Tel. 25 22 02; Basel: Tel. 3 74 92.

Die «Experientia» wird in der Schweiz gedruckt.

Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15, Tel. 4 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

L'«Experientia» paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.—. Abonnement pour un an, chez l'éditeur, fr. 20.—; pour l'étranger port en sus. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'«Experientia» exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 25 jours avant la parution, c'est-à-dire le 20 du mois pour le numéro du mois suivant.

Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 100 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture, s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés avant l'impression du périodique.

Prix pour les annonces, en Suisse: $\frac{1}{4}$ page fr. 200.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Annonces: Senger-Annoncen, Zurich 2, Gotthardstraße 61, tél. 25 22 02; Bâle: tél. 3 74 92.

L'«Experientia» est imprimée en Suisse.

Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15, tél. 4 98 00; adresse télégraphique: Edita Bâle.

«Experientia» esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta a ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla Casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.—. L'abbonamento annuo, fatto presso la casa editrice, è di fr. 20.—. Per la spedizione all'estero vanno aggiunte le spese postali. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera. Tutti gli invii alla redazione di «Experientia» vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata Casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 25 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 20 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 100 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati prima della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci in Svizzera: $\frac{1}{4}$ pag. fr. 200.—, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 120.—, $\frac{1}{4}$ pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare a Senger-Annoncen, Zurigo 2, Gotthardstraße 61, tel. 25 22 02; Basilea: tel. 3 74 92.
«Experientia» si stampa in Svizzera.

Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstraße 15, tel. 4 98 00; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea.

«Experientia» is published on the 15th of every month, and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is frs. 2.—, by annual subscription from the publishers by inland-mail frs. 20.—. For dispatch to foreign countries an additional postage-charge is made. Prices in Swiss currency.

All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 20th of the preceding month.

The authors receive, on request, 100 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge.

For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered before the number is printed.

Prices for inland-advertising: $\frac{1}{4}$ page frs. 200.—, $\frac{1}{4}$ page frs. 120.—, $\frac{1}{4}$ page frs. 70.—. Advertisements should be sent to Senger-Annoncen, Zurich 2, Gotthardstraße 61, phone 25 22 02; Basle: phone 3 74 92.

Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstraße 15, Phone 4 98 00; Telegrams: Edita Basle.



5856-59

SAMMLUNG «WISSENSCHAFT UND KULTUR»

Die Sammlung «Wissenschaft und Kultur», deren erste Bände soeben erscheinen, wird die modernen Probleme der Wissenschaft allgemein verständlich darstellen. Sie will keineswegs die Fachwissenschaften popularisieren und etwa für den Laien besonders zurechtgemachten Wissensstoff vermitteln. Vielmehr soll dem gebildeten Leser Wissenschaft in belletristischer Form geboten werden, wobei nicht so sehr spezielle Fachgegenstände erörtert werden, sondern die Wissenschaft selber als Bestandteil unserer Kultur betrachtet wird.

Die einzelnen Bände behandeln ihr Gebiet historisch oder philosophisch, und zwar von einem allgemein-kulturell interessierten Gesichtspunkte aus, und berühren auch naturphilosophische Grenzfragen.

Der Verlag möchte mit dieser Sammlung einem weiteren Leserkreis Einblick in das Ideengut der Wissenschaft gewähren.

BAND I

Die mathematische Denkweise

Von ANDREAS SPEISER. 2. Auflage. 124 Seiten mit 11 Figuren und 9 Tafeln.
In Ganzleinen gebunden Fr. 14.50.

Über Symmetrie und Ornamentik – Die Naturphilosophie von Dante – Proklus Diadochus über die Mathematik – Goethes Farbenlehre – Über die Astrologie – Kepler und die Lehre von der Welthermonie – Notenbeispiele.

BAND II

Die Entwicklungsgeschichte der Chemie

Von H. E. FIERZ-DAVID. 466 Seiten mit 106 Abbildungen und 4 Schrifttafeln.
In Ganzleinen gebunden Fr. 22.-.

Über die Ursprünge der Chemie – Chemie und Alchemie der Alten – Chemie und Alchemie der Übergangszeit – Von Boyle zu Lavoisier – Wandlungen im Begriff der Elemente – Die Experimentalchemie und ihre Probleme – Einfluß räumlicher und physikalischer Anschauungen auf die Chemie – Ordnung und Aufbau der Elemente – Die moderne angewandte Chemie – Anhang: Die chemische Analyse; Entdeckungsgeschichte der Elemente; Literatur-nachweis.

IN VORBEREITUNG

BAND III: *Geburt und Tod der Sonne*. Von G. GAMOW. Aus dem Englischen übersetzt von E. v. d. PAHLEN.

BAND IV: *Aufbau des Weltalls*. Von E. v. d. PAHLEN.

VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL

Neuerscheinung

GRUNDLAGEN DER STEREOCHEMIE

Von PAUL NIGGLI, Professor an der Eidg. Techn. Hochschule und der Universität Zürich

Der Verfasser gibt in diesem Werke erstmals nach einheitlichen Gesichtspunkten für die Stereochemie als Lehre von den Atomverbänden eine Darstellung der mathematischen Grundlagen, umfassend sowohl molekulare wie kristalline Verbindungen. Durch eine neue Typisierung der Formeln und Bindungsarten wird der Überblick und der Übergang vom mehr geometrischen zum chemischen Teil der Lehre erleichtert. Es werden Fragen der Polymorphie (eingeschlossen Isomerie und Polymerie der Moleküle), der Resonanzphänomene, der Beziehungen zwischen Bindungszahlen, Koordinationszahlen und Raumbeanspruchungsgröße der Teilchen, des Überganges von molekularen zu kristallinen Verbänden, solche der hochpolymeren Stoffe und pseudokristallinen amorphen Festkörper behandelt.

1. Kapitel: Die Symmetrieverhältnisse der Punktkonfigurationen
2. Kapitel: Die Verbandsverhältnisse innerhalb der Punktkonfigurationen
3. Kapitel: Die Verbindungsfähigkeit der Atome
4. Kapitel: Die Stereochemie als Lehre von den Atomverbänden

283 Seiten mit 207 Abbildungen . In Ganzleinenband Fr. 32.50, broschiert Fr. 28.50

Durch jede Buchhandlung zu beziehen

Demnächst erscheint in derselben Serie:

Röntgenographisch-analytische Chemie von Prof. Dr. E. Brandenberger

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Neuerscheinung

ANALYTISCHE GEOMETRIE DER EBENE UND DES RAUMES

Von RUDOLF FUETER, Professor der Mathematik an der Universität Zürich

Dieses Buch bringt eine elementare Einführung in die analytische Geometrie der Ebene und des Raumes. Es will diejenigen grundlegenden Kenntnisse dieser mathematischen Disziplin vermitteln, deren alle Studierenden der Mathematik und der Naturwissenschaften zum Verständnis der weiteren mathematischen und physikalischen Vorlesungen unbedingt bedürfen. Das Buch kann sowohl zur Ergänzung während oder nach dem Hören der betreffenden Vorlesung, als auch zum Selbststudium benutzt werden.

Der Verfasser lässt überall das Wesentliche in den Überlegungen hervortreten und gibt Ausblicke auf die Weiterentwicklung des Gedankengutes, das die analytische Geometrie vermittelt; 106 Figuren veranschaulichen die Ausführungen, und ein Verzeichnis der Sätze sowie ein Sach- und Namenverzeichnis erleichtern die Benutzung des Buches.

1. Kapitel: Punkt und Gerade in der Ebene
2. Kapitel: Punkt, Ebene und Gerade im Raum
3. Kapitel: Kurven zweiten Grades in der Ebene
4. Kapitel: Die Raumflächen zweiten Grades

180 Seiten Text mit 106 Figuren . In Ganzleinenband Fr. 22.50, broschiert Fr. 18.50

Durch jede Buchhandlung zu beziehen

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL

Entwicklung und Probleme der Schnee- und Gletscherkunde in der Schweiz

Von R. HAEFELI, Zürich¹

I. Rückblick

Anlässlich der Eröffnung des Eidg. Institutes für Schnee- und Lawinenforschung am 15. April 1943 hat Prof. Dr. P. NIGGLI in einem Vortrag über die «Schnee-, Lawinen- und Gletscherkunde in der Schweiz» die innere Linie, welche alles Fachwissen über die verschiedenen Aggregatzustände des Wassers verbindet und zur Synthese erhebt, wie folgt gezeichnet²:

«In vielen mystischen Kosmogonien wird die Trennung eines Urstoffes oder Urzustandes in Erde, Meer und Himmel als ein elementarer Akt, als eine der ersten göttlichen Taten geschildert. In der Dreiteilung in einen festen, flüssigen und gasförmigen Aggregatzustand lebt in der wissenschaftlichen Terminologie diese Gliederung fort. Und von Anbeginn an ließ das Wasser, das im ewigen Wechsel vom Himmel kommt, zum Himmel steigt, in die Erde sickert, zum Meere fließt und das durch Erstarren zum Prototyp „Kristall“ wird, über alles Trennende hinweg Zusammenhänge ahnen. Es ist derjenige Stoff, der uns am eindringlichsten und unmittelbarsten die Relativität der Begriffe fest, flüssig, gasförmig, und der Eigenschaften starr, fließend, plastisch zu erkennen gestattet, der als lebenswichtige Materie und als ein arbeiteloser, energieerzeugender Faktor mit dem Menschenleben verbunden ist.»

Während die Erforschung der flüssigen und gasförmigen Phase schon seit Jahrhunderten die hervorragendsten Mathematiker und Physiker beschäftigte, blieben Eis und Schnee noch längere Zeit der Analyse entrückt. Der Schweiz, deren Firne weit in die Niederrungen hinausleuchten, war es vorbehalten, zur Heimat der Schnee-, Lawinen- und Gletscherkunde zu werden. Als ihre Begründer dürfen JOHANN JACOB SCHEUCHZER (1672–1733) und MORITZ ANTON CAPPELER (1685 bis 1769) gelten. In seiner «Beschreibung der Naturgeschichte des Schweizerlandes» behandelte SCHEUCHZER die Lawinen in sieben Abschnitten und setzte sich im Kapitel von den Gletschern, Schnee- und Eisbergen des dritten Bandes mit dem Problem des Wachstums und Zerspalts der Gletscher auseinander. Im Luzerner Arzt CAPPELER bewundern wir den Schöpfer einer

ersten Kristallographie, wie auch einer kühnen Theorie der Gletscherbewegung, die das Grundsätzliche bereits richtig erfaßte.

Ohne auf Einzelheiten einzutreten, sei unter Hinweis auf die obenerwähnte Arbeit von P. NIGGLI daran erinnert, daß die klassische Zeit der Gletscherkunde in der Schweiz ins 19. Jahrhundert fällt und im Zeichen der 1815 gegründeten Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft steht. In dieser Periode eroberten die in der Frühzeit vorbereiteten Ideen, die sich in der 1816 bis 1821 entstandenen Arbeit «Mémoire sur les variations de la température dans les Alpes de la Suisse» des Walliser Kantonsingenieurs J. VENETZ zur vollen Klarheit über die einstmalige Ausdehnung der Firn- und Gletscherwelt durchdrangen, das Denken der naturwissenschaftlich orientierten Welt. Im übrigen ist es bezeichnend für die Entwicklung der Problemstellung, daß zunächst das Festgestein Eis in der Form des Gletschereises im Mittelpunkt der Betrachtung stand. HUGI gebührt das Verdienst, die körnige polykristalline Struktur des Gletschereises entdeckt und damit die Verbindung zu Firn und Schnee hergestellt zu haben. Es war ferner ein glücklicher Umstand, daß das Studium der Wandlung vom Schnee in Firn zum Gletschereis das Interesse einiger hervorragender Physiker wie TYNDALL, THOMSON, EMDEN und HELMHOLTZ erweckte, wenn auch der von ihnen entdeckten Regelation anfänglich ein allzu großes Gewicht beigemessen wurde. Die fundamentalen Arbeiten über das Gletscherkorn und die Temperaturverhältnisse im Gletscher sind den Arbeiten von HAGENBACH-BISCHOFF und FOREL zu verdanken. Nachdem die Gletscherbewegung bereits 1773 durch einen Hirtenknaben von Grindelwald gemessen wurde, haben AGASSIZ und seine Mitarbeiter (1841–1846) die ersten exakten Beobachtungen ausgeführt. Dank der Gründung der Gletscherkommission (1893) der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft wurden diese Arbeiten fortgesetzt und in dem von P. L. MERCANTON redigierten bahnbrechenden Werk «Vermessungen am Rhonegletscher» veröffentlicht (1916).

Die Neuzeit der Schnee- und Gletscherkunde, die eine wesentliche Verbreiterung des Untersuchungsgebietes mit sich brachte, wurde um die Jahrhundertwende durch die Gründung einer internationalen Gletscherkommission eingeleitet, der sich unter Mitwirkung

¹ Abteilung für Erdbauforschung der Versuchsanstalt für Wasserbau an der ETH.

² P. NIGGLI, Die Schnee-, Lawinen- und Gletscherkunde in der Schweiz. Zur Eröffnung des Eidg. Institutes für Schnee- und Lawinenforschung (1943).

amerikanischer Forscher eine Schneekommission an gliederte. Die Verbindung zur Geologie bzw. zur Erdbaumekanik ist vor allem durch ALBERT HEIM in die Wege geleitet worden, indem er in seinem 1885 erschienenen ersten Handbuch der Gletscherkunde eine Parallele zwischen Gletscher-, Erdschuppen- und Lawinenbildung zog. Je länger, je mehr wurde die Problemstellung durch praktische Aufgaben beeinflußt. Im Gebiet der Schweizer Alpen, deren Gletscherschwankungen seit 1890 durch die Schweizerische Gletscherkommission kontrolliert wurden, galt es vor allem, die infolge des ständig zunehmenden alpinen Winterverkehrs erhöhte Gefahr von Lawinenkatastrophen und Unfällen zu bekämpfen. Die Erkenntnis, daß zu diesem Zwecke eine systematische Erforschung der Materie Schnee erforderlich ist, die bereits das grundlegende Werk von J. COAZ «Die Lauinen der Schweizeralpen» (1881) inspiriert hat, führte 1931 zur Gründung der Schweizerischen Kommission für Schnee- und Lawinenforschung. Angeregt durch die neuere Entwicklung der Erdbaumekanik sowie durch die Arbeiten von W. PAULCKE, W. WELZENBACH, E. HESS, EUGSTER, OECHSLIN, CAMPELL, FLAIG und SELIGMAN wurde unter der Ägide dieser Kommission nach mehrjährigen Voruntersuchungen mitten im Lawinengebiet ein primitives Schneelaboratorium errichtet (1935), im Bestreben, in freier Zusammenarbeit verschiedener wissenschaftlicher Institute der ETH, die auf Grund der Theorie in der Natur und im Laboratorium gewonnenen Erkenntnisse zu koordinieren¹.

Als im Herbst 1939 der zweite Weltkrieg ausbrach, waren die inneren Ursachen, die Beurteilung wie auch die Methoden zur Bekämpfung der Lawinengefahr so weit abgeklärt, daß die neugeschaffenen Grundlagen in den Dienst der winterlichen Gebirgsgruppen gestellt werden konnten^{1, 2}. Die dadurch erwiesene praktische Bedeutung der neuen Disziplin fand ihre äußere Anerkennung nicht zuletzt in der finanziellen, von Behörden, Industrie und Privaten gewährten Unterstützung, die es ermöglichte, das ursprüngliche, aufs primitivste eingerichtete Schneelaboratorium durch ein gut ausgerüstetes, mit einer modernen Kühlwanlage versehenes Forschungsinstitut zu ersetzen, das unter dem Patronat der obenerwähnten Kommission erbaut und der Eidgenössischen Inspektion für Forstwesen unterstellt ist (1943). Damit wurde der schweizerischen Schnee- und Lawinenkunde eine ideale Arbeitsstätte geschenkt, welche das hochalpine, heute in vermehrtem Maße als Basis für firn- und gletscherkundliche Arbeiten benutzte Forschungsinstitut Jungfraujoch aufs beste ergänzt.

¹ BADER, HAEFELI, BUCHER, NEHER, ECKEL und THAMS, Der Schnee und seine Metamorphose, mit einer Einleitung von Prof. NIGGLI. Beiträge zur Geologie der Schweiz. Geotechnische Serie, Hydrologie, Lieferung 3 (Bern 1939).

² Geotechnische Kommission der Schweiz. Naturforschenden Gesellschaft, Lawinen, die Gefahr für den Skifahrer (1940).

II. Neuere Probleme

Wenn nachstehend aus dem weitschichtigen Fragenkomplex, der das Werden und Vergehen von Schnee und Firn umspannt, einige mechanische Zusammenhänge herausgegriffen und streiflichtartig beleuchtet werden, so entsteht ein fragmentarisches Bild, das als Ergänzung der von P. NIGGLI angeregten thermodynamisch-kristallographischen Untersuchungen, deren neuere Ergebnisse von M. DE QUERVAIN in einem in dieser Zeitschrift erschienenen Aufsatz dargestellt wurde, gedacht ist¹. Im wesentlichen beschränken wir uns dabei auf die Untersuchung der Verformungen und Spannungerscheinungen eines plastischen, kohärenten und schichtförmigen Lockeraggregates, dessen Einzelkörper eine stetig fortschreitende Formänderung erleiden, wie dies in idealer Weise bei der Metamorphose der Schneedecke der Fall ist. Unnötig zu erwähnen, daß die nachstehend betrachteten Kriechvorgänge infolge ihrer geringen Geschwindigkeit nach den Regeln der Statik behandelt werden dürfen.

Die obenerwähnten Ausführungen von M. DE QUERVAIN bestätigen, daß die Schneedecke, obwohl aus kristallinen Elementen aufgebaut, eine Plastizität besitzt, die eher an eine zähe Flüssigkeit erinnert, als an einen kristallinen Festkörper. Die Fließgrenze dürfte bei den in der Natur vorkommenden Temperaturen bei so kleinen Spannungen liegen, daß praktisch die geringsten Kräfte stetig fortschreitende Deformationen erzeugen. Dem laminaren Fließen einer Flüssigkeit, ge-

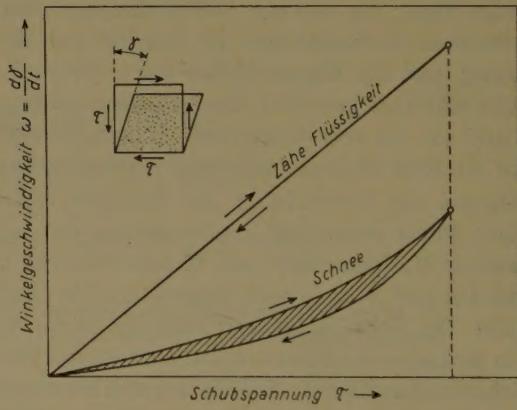


Fig. 1. Vergleich zwischen Schnee u. zäher Flüssigkeit (schematisch).

kennzeichnet durch die Proportionalität zwischen Geschwindigkeitsgradient und Scherbeanspruchung (NEWTONSches Gesetz), entspricht der innerhalb eines gewissen Spannungsbereiches annähernd proportional der Scherspannung zunehmende Geschwindigkeitsgradient des Schnees (Fig. 1). Die Analogie zwischen Schnee und Flüssigkeit ist natürlich beschränkt. Abweichungen im Verhalten des ersten sind begründet, einmal in seiner Volumenkompressibilität wie auch in

¹ M. DE QUERVAIN, Schnee als kristallines Aggregat, Exper. I, 207 (1945).

dessen Metamorphose, die alle sich über längere Zeit erstreckenden Vorgänge beherrscht und deren Irreversibilität zur Folge hat. Man erhält demgemäß eine Hysteresisschleife im Geschwindigkeits-Spannungs-Diagramm, hervorgerufen durch die Verdichtung der Schneeprobe und die dadurch bedingte Erhöhung der Zähigkeit während des Versuches.

In der natürlichen Schneedecke manifestiert sich die hohe Plastizität des Stoffes in den mit der Temperatur zunehmenden Setzungs- und Kriecherscheinungen. Beim Setzen der horizontalen Schneedecke, einem reinen Verdichtungsvorgang, läßt sich theoretisch die Volumenänderung in zwei Anteile zerlegen: in das eigentliche Schwinden, das sich auch im spannungsfreien Körper bei gewichtsloser Substanz vollziehen würde, und in denjenigen Teil der Verdichtung, der durch die mechanische Beanspruchung infolge Eigengewicht bedingt ist¹. Während der Setzungsvorgang sich definitionsgemäß stets nur auf vertikal gerichtete Verschiebungen bezieht, wird von einem Kriechen der plastischen Schicht hier nur dann gesprochen, wenn horizontale Bewegungskomponenten hinzutreten. Dabei kann es sich entweder um eine stetige innere Verformung oder um deren Kombination mit einer diskontinuierlichen Formänderung als Gleitvorgang handeln.

Da der Krievorgang sowohl für das Verständnis der Lawinenbildung, der Kriechdrücke, der Gletscherbewegung wie auch für viele Stabilitätsfragen von Lockergesteinen von maßgebender Bedeutung ist, wird er nachstehend etwas näher untersucht. Hierbei interessiert uns vor allem der theoretische Zusammenhang zwischen Verformung und Spannung, d. h. die Tatsache, daß dem Krievorgang eine eindeutig und stetig verlaufende Veränderung des Spannungsbildes parallel geht. Dieser Prozeß, der durch die Formänderung der einzelnen Teilchen des Lockeraggregates bzw. durch dessen Metamorphose gesteuert wird, möge als *Spannungsmetamorphose* bezeichnet werden.

Als einfachstes Beispiel eines solchen Vorganges betrachte man zunächst die stetig verlaufenden Spannungsänderungen, die sich beim Setzen der horizontalen Schneedecke unter dem Einfluß ihres Eigengewichtes vollziehen. Aus Gründen der Symmetrie ist in irgendeinem Punkte der waagrechten Schneeschicht die erste, d. h. größere Hauptspannung, vertikal, die zweite horizontal gerichtet. Indem sich nun der betrachtete Punkt beim Setzungsvorgang senkrecht nach unten verschiebt, bleibt die erste Hauptspannung (Überlagerungsdruck) unverändert, während die zweite (Seitendruck) allmählich größer wird. Mit der fortschreitenden Verdichtung des Materials nähert sich der horizontale Seitendruck dem vertikalen Überlagerungsdruck. Das Verhältnis der beiden Drücke, die soge-

nannte Ruhedruckziffer, nimmt somit stetig zu, um schließlich mit der gedachten Verwandlung des Schnees in porenfreies Eis den Wert 1 – als Kennzeichen eines hydrostatischen Druckzustandes – zu erreichen.

Besonders instruktiv, wenn auch wesentlich komplizierter, gestaltet sich die plastische Verformung der geneigten Schneedecke. Die in der Natur durchgeföhrten Messungen ließen zunächst erkennen, daß sich irgendein Punkt an der Oberfläche oder im Innern der

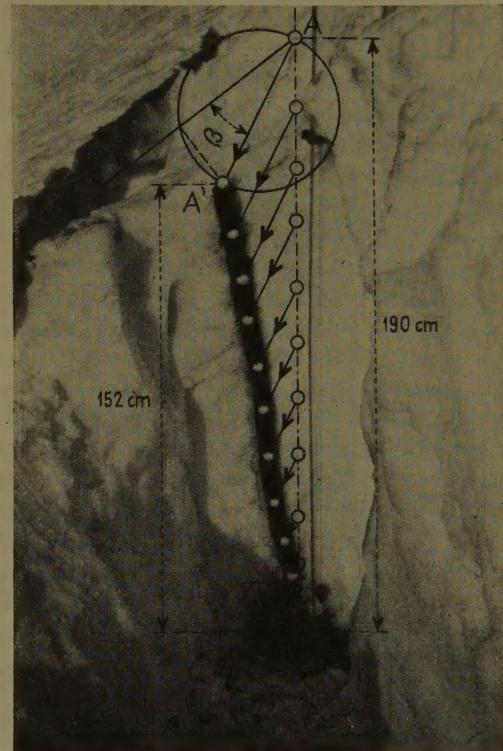


Fig. 2. Kriechprofil der Schneedecke (2660 m ü. M.). Dauer der Kriechbewegung von A nach A' = 66 Tage¹.

Schneeschicht nicht senkrecht nach unten, sondern schräg hangabwärts bewegt. Trägt man längs den Punkten einer Vertikalen die angenähert parallelen Kriechgeschwindigkeiten als Vektoren auf, so erhält man das sogenannte Kriechprofil, das in idealisierter Form durch ein auf der Spitze stehendes Dreieck dargestellt werden kann (Fig. 2). Als *Kriechwinkel* β wird der Winkel zwischen Hang- und Kriechrichtung bezeichnet.

Die langfristige Beobachtung ergibt weiter, daß sich ein Punkt beim fortschreitenden Krievorgang, streng genommen, nicht auf einer Geraden, sondern auf einer leicht konkaven, hyperbelähnlichen Kurve bewegt, die wir als *Kriechkurve* bezeichnen (Fig. 3). Im Scheitel dieser Kurve, der dem Endzustand der Verdichtung,

¹ R. HAEFELI, Schneemechanik mit Hinweisen auf die Erdbau-mechanik, Sonderdruck aus Literaturangabe 1, Spalte 1, Seite 2. – Spannungs- und Plastizitätserscheinungen der Schneedecke. Mitteilung Nr. 2 der Versuchsanstalt für Wasserbau an der ETH. (1942).

¹ R. HAEFELI, Schneemechanik mit Hinweisen auf die Erdbau-mechanik. Sonderdruck aus Literaturangabe 1, Spalte 1, Seite 2. – Spannungs- und Plastizitätserscheinungen der Schneedecke. Mitteilung Nr. 2 der Versuchsanstalt für Wasserbau an der ETH. (1942).

d. h. der Verwandlung der Schneedecke in porenfreies Eis entspricht, ist die Kriechbewegung parallel zum Hang gerichtet. Dies geht schon aus der einfachen Überlegung hervor, nach der sich eine unendlich ausgedehnte porenfreie Schicht nicht weiter zusammendrücken lässt, sofern die feste Phase als inkompressibel

Kriechvorgang

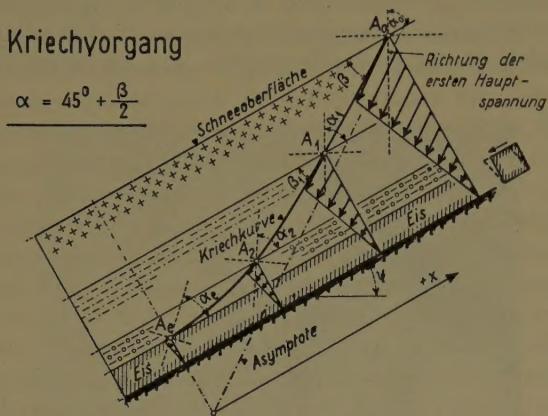


Fig. 3. Kriechvorgang bei fortschreitender Verdichtung der Schneedecke (Kriechkurve)¹.

betrachtet wird. Daß dieser porenfreie Zustand nur unter Mitwirkung der flüssigen Phase erreicht wird, ist hier nicht von Belang. Bemerkenswert dagegen ist die Tatsache, daß zwischen der Kriechrichtung einerseits und den Eigengewichtsspannungen andererseits eindeutige Beziehungen bestehen, die es erlauben, für jede Phase des Kriechprozesses die Größe und Richtung der Hauptspannungen anzugeben^{1, 2}.

Unter den Hauptspannungsrichtungen eines ebenen Spannungszustandes versteht man bekanntlich jene zwei ausgezeichneten, senkrecht aufeinanderstehenden Richtungen, in welchen nur Normalspannungen, aber keine Schubspannungen wirksam sind. Die Analyse des Kriechprozesses ergab nun, daß die erste Hauptspannung mit der Schichtneigung stets den Winkel $\alpha = 45^\circ + \frac{\beta}{2}$ einschließen muß (Fig. 3). Da anderseits der Kriechwinkel β mit der fortschreitenden Verdichtung der Schneedecke kleiner wird, nimmt auf Grund obiger Beziehung auch der Winkel α entsprechend ab. Der Krievorgang ist somit nicht nur mit einer kontinuierlichen Änderung der Spannungsgrößen, sondern gleichzeitig mit einer Drehung der Hauptspannungsrichtungen verbunden, die nach Fig. 3 im Uhrzeigersinne erfolgt.

Während die erste Hauptspannung stets positive Werte aufweist (Druck), ist bei leichteren Schneearten und genügender Hangneigung die zweite Hauptspannung negativ (Zug). Mit der fortschreitenden Verdichtung der plastischen Schicht und der damit verbundenen Drehung der Hauptspannungsrichtungen nimmt die erste Hauptspannung zu, die zweite ab. Im Moment, wo die erste Hauptspannung bei ihrer Drehung die Verti-

¹ R. HAEFELI, Erdbaumechanische Probleme im Lichte der Schneeforschung. Mitteilung Nr. 7 der Versuchsanstalt für Wasserbau an der ETH. (1944).

² R. HAFFELI, Schneemechanik mit Hinweisen auf die Erdbau-mechanik. Sonderdruck aus Literaturangabe 1, Spalte 1, Seite 2. – Spannungs- und Plastizitätserscheinungen der Schneedecke. Mitteilung Nr. 2 der Versuchsanstalt für Wasserbau an der ETH. (1942).

kale passiert, wird die zweite Hauptspannung 0, d. h. sie wechselt vom negativen in den positiven Bereich, im Sinne einer Stabilisierung der Gleichgewichtsverhältnisse der Schneedecke (Fig. 4). Bei diesem Übergang ($\sigma_{II} = 0$) entsteht der denkbar elementarste Spannungszustand, dessen Betrachtung für das Verständnis des Kriechprozesses wesentlich ist. Er läßt sich durch eine einzige Größe, nämlich die erste Hauptspannung σ_1 , kennzeichnen, die in diesem Spezialfall vertikal gerichtet und mit dem Überlagerungsdruck σ_0 identisch ist. In Fig. 4 wäre z. B. die in der Fläche $c-d$ wirksame erste Hauptspannung σ_1 gleichwertig mit dem Gewicht der Materialsäule $ABcd$, deren Basis gleich der Flächeneinheit ist. Da gleichzeitig der horizontale Seitendruck $\sigma_{II} = 0$ wird, ließe sich jetzt die ganze Schneeschicht in einzelne vertikale Prismen aufteilen, ohne daß dadurch am Spannungs- bzw. Verformungszustand etwas geändert würde. In Fig. 4 ist ein solches Schneeprisma $ABCD$ einzeln herausgezeichnet und außerdem die Verschiebung und Verformung eines quadratischen Flächen-elementes $abcd$ dargestellt. Bei dieser in der Zeichnungsebene erfolgenden Verschiebung geht obiges Quadrat in das Rechteck $a'b'c'd'$ über, wobei sich entsprechende Seiten um ihre auf der Basislinie $D-E$ gelegenen Schnittpunkte drehen.

Man beachte ferner, daß die rechten Winkel des betrachteten Flächenelementes bei einer kleinen Verschiebung und Verformung erhalten bleiben, während gleichzeitig die horizontalen Seiten $a-b$ und $c-d$ eine Verlängerung, die vertikalen $a-d$ und $b-c$ dagegen eine

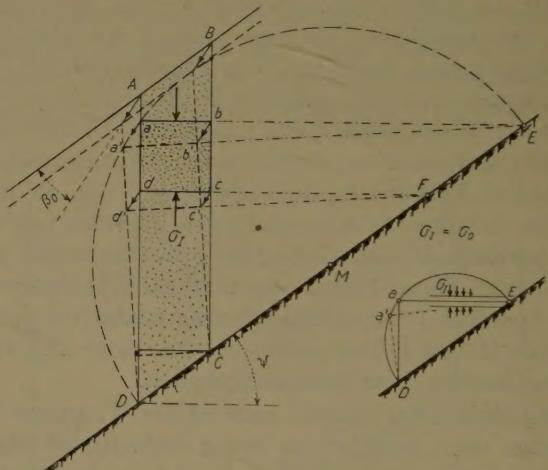


Fig. 4. Spezielle Phase des Kriechvorganges ($\sigma_{II} = 0$, $\beta = \beta_0$). Darstellung der Verformung einer prismatischen Säule.

Verkürzung erleiden. Es findet somit eine vertikale Zusammendrückung des Elementes bei gleichzeitiger Querdehnung statt. Außerdem läßt die hier betrachtete Phase des Kriechvorganges ganz allgemein erkennen, daß bei plastischen Verformungen die Kriechrichtung nicht mit der Richtung des größten Druckes übereinstimmen braucht. Die Querdehnung, welche längs der horizontalen Strecke $a-E$ unter dem Einfluß der vertikalen Hauptspannung σ_1 eintritt, entspricht der waagrechten Komponente der Kriechbewegung (vgl. Fig. 4 rechts unten).

Wie oben gezeigt wurde, führt die Spannungsmetamorphose im Fall der planparallelen Schicht durch den Abbau der Zugspannungen eine allgemeine Stabilisierung herbei. Handelt es sich dagegen um eine Schicht

deren Neigung oder Mächtigkeit variiert — was in der natürlichen Schneedecke normalerweise zutrifft — so treten Spannungsänderungen auf, die eine gegenteilige Wirkung haben, indem sie das Gleichgewicht gefährden. Die längs einer Falllinie beobachteten Kriechprofile, die bei der planparallelen Schicht stillschweigend als kongruent vorausgesetzt wurden, sind dann von Punkt zu Punkt verschieden. Dabei müssen allgemein *Längsspannungen* auftreten, speziell Druckspannungen, wenn sich die Kriechbewegung in der Fallrichtung verzögert, Zugspannungen, wenn sie sich beschleunigt. Diese allmählich anwachsenden Zugkräfte sind es, die bei der kohärenten Schneedecke zur Bildung von Schneebrettawinen, beim Gletscher zur Entstehung von Zugspalten führen.

Um auf einige allgemeine Zusammenhänge zwischen der Kriech- und Gleitbewegung der Schneedecke und der komplexeren *Gletscherbewegung* hinzuweisen, sind in Fig. 5 drei typische Geschwindigkeitsprofile schematisch dargestellt, die von der Schneedecke (*a*) zum Firngebiet der Gletscher (*c*) überleiten. Findet nicht nur eine innere Verformung der Schneedecke, sondern gleichzeitig ein Gleiten derselben auf ihrer Unterlage statt, so entsteht das in Fig. 5a skizzierte Profil. Der darin gezeichnete lineare Geschwindigkeitsgradient des annähernd dreieckigen oder viereckigen Profils (*a*) kann sich unter Annahme des NEWTONSchen Reibungsgesetzes für zähe Flüssigkeiten jedoch nur dann ausbilden, wenn die Zähigkeit mit der Tiefe unter der Oberfläche linear zunimmt, was bei der Schneedecke oft näherungsweise der Fall ist. Für eine konstante

stehen^{1, 2}. Der Zusammenhang mit der Theorie von FINSTERWALDER ergibt sich aus der Bedingung, daß der mittlere Kriechwinkel β_u einer Jahresperiode identisch wird mit dem Winkel ϕ , den die eintauchende Stromlinie mit der Firnoberfläche bildet. Die Tangente dieses Winkels ist gleich dem Verhältnis zwischen dem Firnuzwachs *A* und der Jahressgeschwindigkeit *V_x*.

Als Fließvorgang einer kristallographisch inhomogenen, anisotropen, zähflüssigen Masse, deren Zähigkeit mit der Temperatur und der Spannung variiert, ist die Gletscherbewegung selbst für einfachste Randbedingungen analytisch kaum erfaßbar. Schon die rein qualitative Abklärung des Problems, bei der die oft beobachtete Entstehung von Scherflächen im Innern des Gletschers wie auch der nichtstationäre Charakter der ganzen Erscheinung zu berücksichtigen sind, setzt als experimentelle Vorarbeit die Erforschung der kristallographischen und mechanischen Eigenschaften von Eis verschiedener Korngrößen in Funktion der Temperatur und des Druckes im Kältelaboratorium voraus. Dabei könnte grundsätzlich der von den Erdbeaulabotatorien entwickelte Triaxialapparat Verwendung finden, der u. a. die Messung der Zähigkeit bei beliebig regulierbarem allseitigem Druck gestattet. Noch klarere Spannungsverhältnisse ließen sich bei Torsionsbeanspruchung eines Hohlzylinders erzielen, der einem gegebenen hydrostatischen Innen- und Außendruck ausgesetzt wird.

Sobald die Zähigkeitsverhältnisse in der Tiefe mächtiger Gletscher besser bekannt sind, dürfte sich auch die Frage der Sinkgeschwindigkeit der im Innern des Gletschers transportierten Geschiebe, der Schlepp- und Erosionskraft des Eises und die damit zusammenhängende Rundhöckerbildung weiter verfolgen lassen³. Vermutlich existiert ein von der Temperatur abhängiger kritischer allseitiger Druck, bei dessen Überschreitung praktisch keine makroskopischen Hohlräume im Gletscher bestehen können. Dies führt zur Hypothese einer Grenzfläche (Klufthorizont) zwischen «offenem» und «geschlossenem» Eis, die besonders für die interglaziale Wasserbewegung von Bedeutung ist, indem im geschlossenen Eis keine offenen Wasserrinnen, sondern nur interkristalline Sickerströmungen denkbar sind. Der im Gebiet des Druckschmelzpunkts des Eises mit dem Druck proportional zunehmende Anteil der flüssigen Phase, die sich in den Korngrenzen ansammelt, bewirkt durch Bildung von druckgespanntem Porenwasser eine wesentliche Verminderung der Zähigkeit des Zweiphasensystems. Diese aus der Mechanik der gesättigten Lockergesteine, insbesondere

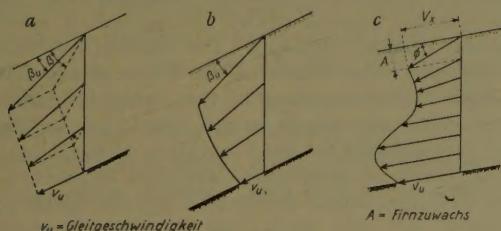


Fig. 5. Vergleich verschiedener Geschwindigkeitsprofile (schematisch).

Zähigkeit müßte die Geschwindigkeitsverteilung die Form *b* annehmen, die an das bekannte Profil des strömenden Wassers erinnert.

In vermehrtem Maße als bei der Schneedecke schwanken im Gletscherprofil die mechanischen Eigenschaften des kristallinen Aggregates innerhalb sehr weiter Grenzen. Im Firngebiet z. B. liegt eine relativ kalte und starre Zone von maximaler Zähigkeit zwischen den fluideren oberflächlichen Schneeschichten und dem hochplastischen Eis der Tiefe eingebettet. Wird nun diese starre Zone durch seitliche Reibungs- oder durch bergwärts gerichtete Verankerungskräfte in ihrer Bewegung gehemmt, so kann das in Fig. 5c schematisch angedeutete Geschwindigkeitsprofil ent-

¹ R. HAEFELI, Schneemechanik mit Hinweisen auf die Erdbau-mechanik. Sonderdruck aus Literaturangabe 1, Spalte 1, Seite 2.

² R. STREIFF-BECKER, Beitrag zur Gletscherkunde. Forschungen am Claridenfirn im Kanton Glarus. Denkschrift der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft, Bd. LXV (Zürich 1943). Nachtrag zur Gletschertheorie. Die Alpen, H. 12 (1944).

³ H. CAROL, Beobachtungen zur Entstehung der Rundhöcker, Die Alpen, Nr. 6 (1943).

der Tone, bekannte Tatsache, daß sich das Porenwasser an der Übertragung der innern Spannungen aktiv beteiligt, dürfte auch bei der Gletscherbewegung eine maßgebende Rolle spielen¹.

III. Ausblick

Je weiter das menschliche Leben in die eisbedeckten Gebiete der Erde vordringt, um so aktueller werden die Probleme der Schnee- und Gletscherkunde. Für unser Gebirgsland besteht ihre dringendste Aufgabe darin, die Entwicklung geeigneter Methoden zur Bekämpfung von Lawinenunfällen und -katastrophen zu fördern. Neben der Abklärung der Grundlagen zur wirksameren Gestaltung der Lawinenschutzbauten, neben dem weiteren Ausbau definitiver und provisorischer Maßnahmen, gewinnt der nach Klimaregionen differenzierte Meldedienst über die Schnee- und Lawinenverhältnisse der Alpen als Unfallprophylaxe wachsende Bedeutung — nicht zuletzt zum Ausgleich für den Verlust an Naturverbundenheit, der den Fortschritt der Zivilisation wie ihr Schatten begleitet².

Die Gletscherforschung verfügt heute über eine Reihe neuer Methoden, die den Fortschritten auf allen einschlägigen Fachgebieten, insbesondere der Meteorologie, Photogrammetrie, Geophysik und der Thermodynamik zu verdanken sind³. Während das Studium der Fließbewegung durch die Lokalisierung metallischer Schwimmer von der Oberfläche ins Innere des Gletschers fortschreitet, kann die Untersuchung der kristallographischen und mechanischen Eigenschaften des Gletschereises im Kältelaboratorium unter jenen äußeren Bedingungen erfolgen, die in großer Eistiefe vorherrschen. Es wäre daher eine dankbare Aufgabe für die alpine Forschung, diese neuen Möglichkeiten zum Studium eines individuellen Gletschers so zu koordinieren, daß die Einzelerscheinungen in ihrer funktionalen Bedeutung für den als ein organisches Ganzes betrachteten Gletscher erfaßt werden.

Wir denken dabei in erster Linie an den bedeutendsten Gletscher der Alpen, den großen Aletschgletscher, in dessen Firngebiet das mit der Jungfraubahn erreichbare hochalpine Forschungsinstitut eine ideale Basis darstellt, um von hier ausgehend, die glaziologischen

¹ R. HAEFELI, Zur Mechanik außergewöhnlicher Gletscher schwankungen. Schweizerische Bauzeitung, Bd. 115, Nr. 16 (1940).

² E. BUCHER, Die Entwicklung der Schweizerischen Schneefind- und Lawinenforschung. Zur Eröffnung des Eidg. Institutes für Schnee- und Lawinenforschung (1943). — E. BUCHER und J. Jost, Die Erfahrungen in der künstlichen Loslösung von Lawinen mit Hilfe des Minenwerfers. Neue Zürcher Zeitung (Aug. 1941) (Sonderabdruck). — R. HAEFELI, Zur Beobachtung der winterlichen Schneeverhältnisse in den Schweizer Alpen. Die Alpen, H. 3 (1945).

³ A. WAGNER, Klimaänderungen und Klimaschwankungen. Die Wissenschaft, Bd. 92 (Braunschweig 1940). — A. KREIS, Die Ergebnisse der seismischen Eistiefenmessungen auf dem Unteraargletscher. Verh. Schweiz. Naturf. Ges. Basel (1941). — W. JOST, Die seismischen Eisdickenmessungen am Rhonegletscher. Denkschrift der SNG. (1939). — O. LÜTSCHG, Zum Wasserhaushalt des Schweizer Hochgebirges. Beiträge zur Geologie der Schweiz — Geotechnische Serie — Hydrologie. — H. HESS, Über die Elastizitätskonstanten des Eises. Zeitschrift für Gletscherkunde, Bd. 27 (1941).

Erscheinungen in ihrer natürlichen Entwicklung, d. h. in der Fließrichtung des Gletschers zu verfolgen¹. Die große Eismächtigkeit, die beim Konkordiaplatz nach bisherigen seismischen Messungen nahezu 800 m betragen soll², bürgt für das Vorhandensein hochplastischen Eises und damit von Bedingungen, die sich nicht allein auf den alpinen Gletschertypus beschränken. Die von der Praxis wiederholt gestellten Fragen über die hydrologischen Verhältnisse des Hochgebirges, die Gletscherschwankungen oder das Problem der Wasserraffassung an der Gletschersohle ließen sich auf diesem Wege weiter abklären³. Darüber hinaus aber ist es der unerschöpfliche Born göttlicher Weisheit, der — in den Phänomenen des Gletschers verborgen — immer wieder innerlich ergreift und bereichert. Nicht umsonst sind die Fortschritte der Gletscherkunde, fern von allem Zweckgebundenen, in erster Linie der Liebe zu den Bergen und einer tiefen Ehrfurcht vor dem Walten der Schöpfung zu verdanken. Möge diese Grundstimmung auch die zukünftige Forschung beseelen.

Summary

Referring to a paper by P. NIGGLI the author presents a retrospective review of the development of snow and glacier knowledge in Switzerland from its rudiments in the 16th and 17th century up to the present time. The attempts of the present were benefitted by the establishment of the Federal Institute for Snow and Avalanche Investigations.

Out of up to date problems the author picks the creeping of snow due to a metamorphosis, i. e. a change in structure, and deals with its mechanical characteristics. The law of the connection between the process of creeping of the snow cover and the steady change in the stress diagram leads to the conception of "Stress Metamorphosis," which draws the attention upon the functional relations and puts the momentary state of stress into the wider frame of the whole stress development, better corresponding to the nature of plasticity. The process of creeping is on one hand, i. e. in the case of snow, responsible for the formation of avalanches, on the other hand for producing crevasses in glaciers. The parallel between snow cover and glacier leads to the

¹ G. SELIGMAN, Forschungsergebnisse am großen Aletschgletscher. Die Alpen, H. 12 (1943). — M. F. PERUTZ und G. SELIGMAN, A Crystallographic Investigation of Glacier Structure and the Mechanism of Glacier flow. Proc. Roy. Soc., London, A, Nr. 950, vol. 172, pp. 335—360 (August 1939). — R. U. WINTERHALTER, Probleme der Gletscherforschung. Die Alpen, H. 6 (1944). — R. KOECHLIN, Les glaciers et leur mécanisme (Lausanne 1944). — R. HAEFELI, Beobachtungen im Firngebiet des großen Aletschgletschers. Verh. der Schweiz. Naturf. Ges., Sils (1944).

² H. MOTHES, Neue Ergebnisse der Eisseismik. Zeitschrift für Geophysik, Jg. 5, 3/4 (Braunschweig). — E. V. DRYGALSKI und F. MACHATSCHKE, Gletscherkunde, Enzyklopädie der Erdkunde (Wien 1942).

³ P. L. MERCANTON, Les variations périodiques des glaciers des Alpes suisses. Jährliche Berichte in der Monatsschrift "Die Alpen". — R. HELBLING, Ausbruch eines Gletschersees in den Argentinischen Anden und außergewöhnliche Gletscherschwankungen im allgemeinen. Schweizerische Bauzeitung, Bd. 115, Nr. 11 (1940). — R. HAEFELI, Zur Mechanik außergewöhnlicher Gletscherschwankungen. Schweizerische Bauzeitung, Bd. 115, Nr. 16 (1940). — M. WAEBER, Observations faites au glacier de Tré-la-Tête. Revue de géographie alpine. Tome XXXI (Grenoble 1943). — R. BILLWILLER, Der Firnuwachs pro 1944/45 in einigen schweizerischen Firngebieten. Vierteljahresschrift der Naturforschenden Gesellschaft (Zürich 1945).

consideration of glacier movement, which can be regarded — in spite of the crystalline structure — as the movement of a viscous fluid, the viscosity of which varies from place to place and also changes in course of time. The way in which the solid and the liquid states are acting together deserves special attention.

In Switzerland the knowledge gained by snow researches is being used first of all in assisting the fight against avalanches. Definitive, provisional and pro-

phylactic measures are being extended to prevent avalanche accidents. For glacier knowledge the High Alpine Research Institute on the Jungfraujoch offers the possibility of coordinating the investigation methods; this, in order to study the phenomena of glaciers, starting at the point of firn snow and progressing in the natural developing direction of the process, using as an example the Great Aletsch Glacier which is the most considerable glacier of the Alps.

Das Ganzheitsproblem in der Biochemie

Von S. EDLBACHER, Basel

I.

Das allgemeinste Kriterium eines lebenden Systems ist seine Fähigkeit, sich selbst zu regenerieren. Es besitzt demnach einen Stoffwechsel, so daß beständig Materie durch dieses System durchströmt.

Von dem Moment des Eintrittes bis zum Moment des Austrittes unterliegen die beteiligten Stoffe einem komplexen Chemismus, den man als die «Lebensphase» der Materie bezeichnen kann. Die Selbstregeneration sowie die ständige Energieproduktion bedingen, daß innerhalb dieser Lebensphase die Stoffe Eigenschaften zeigen, die nur in ganz unvollkommener Weise modellmäßig *in vitro* reproduzierbar sind. Isolierte Plasmabausteine, wie zum Beispiel Kohlehydrate, Aminosäuren usw., erweisen sich *in vitro* als durchaus stabile Gebilde, die nur durch ziemlich energische Angriffe zur Reaktion gebracht werden können. *In vivo* hingegen werden sie mit größter Leichtigkeit umgesetzt, und zwar bei ganz niederen Temperaturen.

Aus der Fähigkeit zur Selbstregeneration ergibt sich ein *harmonischer Handlungsvollzug* (DRIESCH), indem alle Stoffwechselvorgänge, die in größter Mannigfaltigkeit gleichzeitig ablaufen, sich in koordinierter Weise abspielen. Es besteht im Leben also ein komplexes System von chemischen Gleichgewichtsreaktionen, die sich zu einer höchst charakteristischen *rhythmischem Reaktionsart* ordnen. Ein lebendes System vollzieht in erster Linie keine thermodynamische, sondern eine chemodynamische Maschinenleistung. Das will sagen, daß die durch Oxydation gewonnene Energie nicht etwa nur in Form von Wärmeenergie auftritt, sondern zum größten Teil in Form von «freier» Energie, die dann in andere Energieformen transformierbar ist und daher auch Arbeit leisten kann. Eine rationell arbeitende thermodynamische Maschine bedarf Wärme von hoher Temperatur. Dies ist natürlich im Leben ausgeschlossen. Aus dieser einfachen Überlegung ergibt sich auch, daß es theoretisch eigentlich falsch ist, den Nährwert in Kalorien auszudrücken, worauf E. BARON und M. POLANYI¹ schon hingewiesen haben. Die Anwen-

dung der Kalorienrechnung in der Stoffwechsellehre fußt auf dem nur *bedingt* gültigen BERTHELOTSchen Prinzip, welches aussagt, daß von allen möglichen Reaktionen immer die mit größter Wärmetönung eintreten müsse. Es stimmt für die meisten Stoffwechselvorgänge jedoch praktisch mit genügender Genauigkeit¹.

Es erscheint durchaus nicht überflüssig, auf diese Tatsache hinzuweisen. Einem Vorschlage von H. M. KALCKAR und C. D. CORYEL² folgend, bezeichnen wir daher chemische Reaktionen, die mit einem Wechsel der *freien* Energie verknüpft sind, als *exergonisch* oder *endergonisch*, während Reaktionen mit positiver oder negativer Wärmetönung als *exotherm* oder *endotherm* bezeichnet werden. Die chemodynamische Maschinenleistung der Lebensphase ist nun durch die exergonischen Reaktionen bedingt. Diese dominieren, so daß dem lebenden System immer freie Energie zur Verfügung gestellt wird. Parallel jedoch verlaufen ständig auch endergonische Reaktionen. Daraus ergibt sich die genannte *rhythmische Reaktionsart*.

Die *Reaktionsbereitschaft* lebender Systeme, die sich dadurch zeigt, daß bei Bedarf sofort große Energiebeträge produziert werden können, macht es nun notwendig, daß *zerfallsbereite* Moleküle mit hohem Potential in minimalen Zeitschnitten weitgehend abgebaut werden müssen. Daraus ergibt sich weiter, daß solche Stoffe mit hohem Potential auch immer wieder neu aufgebaut werden müssen, was wieder nur unter Verbrauch von Energie möglich ist. *Energieliefernde Reaktionen der Lebensphase müssen daher immer im Prinzip so verlaufen, daß sie umkehrbar sind*, das heißt sie müssen im Sinne des Abbaues exergonisch und im Sinne der Resynthese endergonisch verlaufen. Zerfallsbereite molekulare *Ungleichgewichte* brechen also ständig zusammen und bilden Gleichgewichte, wie außerhalb der Lebensphase. Nun aber kommt eine den Lebensvorgang kennzeichnende Reaktionsart dazu: die Gleichgewichte werden systematisch immer wieder zu

¹ Vgl. C. O. OPPENHEIMER, «Chemische Grundlagen der Lebensvorgänge» (Berlin 1933).

² H. M. KALCKAR, Biological Rev. of the Cambridge Philos. Soc., 17, 28 (1942).

den ursprünglichen Ungleichgewichten aufgebaut. Dadurch kommt die genannte rhythmische Reaktionsart zustande, durch die nun auch wieder die Grundlage zur ständigen Selbstregeneration geschaffen wird. Der hohe Energiegehalt der Nährsubstratmoleküle hat nun zu der Vorstellung des *stufenweisen Abbaus* derselben geführt. Die Energieproduktion vollzieht sich in erster Linie durch das Ablösen des Wasserstoffs von den Kohlenstoffketten, durch die Bildung von Wasser, während die Energiebereitung durch Kohlenstoff indirekt durch Wasseraddition und darauffolgende Oxydation des Wasserstoffs sich vollzieht. Diese von THUNBERG¹ und von WIELAND² zuerst ausgesprochene Vorstellung wurde nun mit derjenigen des *stufenweisen Abbaus* vereinigt. Durch eine ganz allmählich sich vollziehende Ablösung des Wasserstoffs soll die Energieproduktion demnach weitgehend unterteilt werden.

Der Sinn der zahlreichen komplizierten Abstufungen des desmolytischen Stoffwechsels birgt daher nach dieser Auffassung ein *regulatives Prinzip* in sich, indem auch durch dazwischengeschaltete endergonische Synthesen ein explosionsartiger Zerfall der Nährsubstratmoleküle verhindert wird. Die von THUNBERG und H. WIELAND entwickelte Dehydrierungstheorie sowie namentlich auch die Lehre von den Redoxpotentialen haben dieser Vorstellung des *stufenweisen Abbaus* zur Entwicklung verholfen. Es wird weiter unten wieder darauf zurückzukommen sein.

Es muß weiterhin auch hervorgehoben werden, daß selbstverständlich alle in der Lebensphase reagierenden Stoffe sich gegenseitig beeinflussen. In unseren Enzymversuchen schaffen wir übersichtliche Bedingungen, die womöglichst immer nur das Verhalten eines Substrates betreffen. Im Leben jedoch greift jeder Stoffwechselkreis auf alle anderen über. Es gibt keinen getrennten Eiweiß-, Fett- oder Kohlehydratstoffwechsel, denn alle Reaktionen, die diese Stoffe betreffen, stehen durch definierbare Reaktionsfolgen untereinander in Beziehung. Metabolite wie Ketonsäuren, Aldehyde usw. bilden diese Verbindungsglieder.

Diese *stoffliche Koppelung* muß aber auch mit einer *energetischen Koppelung* parallel gehen. So ist zum Beispiel die *induzierende* Reaktion eine freiwillig verlaufende mit freier Energie, diese bildet die Ursache der unfreiwillig verlaufenden *induzierten* Reaktion, die zu einer Erhöhung des Potentials führt.

Die vorhin genannte Vorstellung des sukzessiven, *stufenweisen Abbaus* und Wiederaufbaues der Bausteine durch induzierte Reaktionen führt demnach zur Aufstellung von *Reaktionszyklen*, von denen weiter unten ausführlich gesprochen wird. Es muß aber schon hier hervorgehoben werden, daß damit vorläufig dahingestellt bleibt, wie weit solche Reaktionsschemata den tatsächlichen Verhältnissen im Leben entsprechen

¹ Zentralbl. f. Physiol. 31, 91 (1916), und Skand. Arch. 40, 1 (1920).

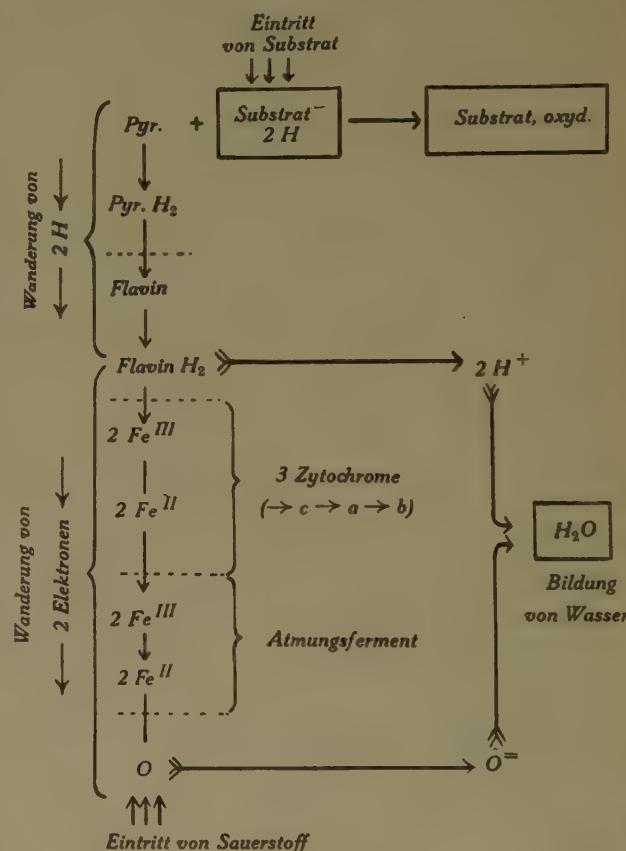
² Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 54, 2353 (1921).

oder ob sie nur den Wert von *Modellvorstellungen* haben.

Es sollen nun zuerst einige solche Reaktionsfolgen besprochen werden, um das gemeinsame Kennzeichen derselben hervorzuheben.

Als erster Fall sei das bekannte *Atmungsschema* besprochen, wie es sich aus den Untersuchungen von O. WARBURG, H. WIELAND, KEILIN, THEORELL und anderen ergibt.

Das Substrat wird dehydriert und übergibt seinen Wasserstoff an das Pyridin-ferment. Dieses gibt ihn weiter an das Flavin-ferment. Mit der hydrierten Form desselben reagiert nun das erste Zytochrom. Der Wasserstoff gibt sein Elektron an das Ferrizytochrom ab und bildet Protonen. Diese scheiden zunächst aus der Reihe aus. Das Ferrizytochrom wird dadurch zur Ferroform reduziert, und nun wandern die Elektronen



Oxydationsreihe nach Warburg, Wieland, Keilin, Theorell

Fig. 1.

über die anderen Zytochrome und das Atmungsferment. Dort angelangt, treffen sie in der Ferroform des Atmungsfermentes mit dem Sauerstoff zusammen. Nur diese letztere Häminverbindung ist *autoxydabel* und kann mit dem molekularen Sauerstoff reagieren, indem dieser die Elektronen übernimmt und so Sauerstoffionen bildet. Diese vereinigen sich mit den gebildeten Wasserstoffionen endlich zu Wasser (Fig. 1).

Durch spektroskopische Untersuchungen an verschiedenen Mikroorganismen, wie Hefe, Essigsäurebakterien und Azotobakterien, konnte WARBURG zeigen, daß abwechselnd die Banden des Atmungsfermentes und der Zytchrome erscheinen und verschwinden¹. Ferner hat die Untersuchung über die Redoxpotentiale der Zytchrome und der Dehydrasen zur Aufstellung dieser Reihe geführt. Sie zeigt, wie durch eine synergistische Wirkung von Dehydrasen und Häminfermenten eine Steuerung der Zellatmung erzielt wird.

Ein zweites Beispiel für die Koppelung von ex- und endergonischen Reaktionen bildet die bekannte Cannizzaro-Reaktion. Schüttelt man Hefezellen nach

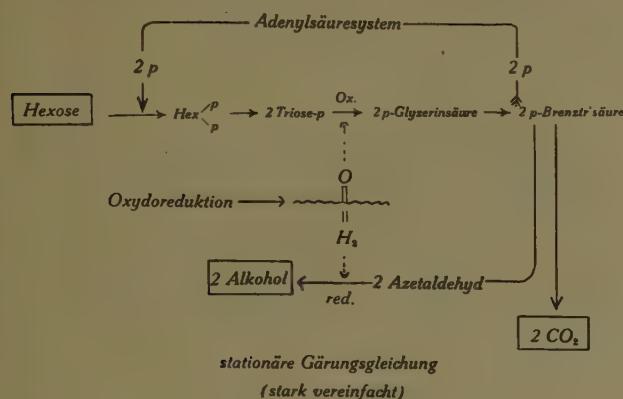
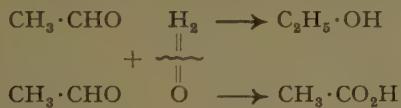


Fig. 2.

H. WIELAND 20 Stunden mit Sauerstoff, so sind sie an Reservestoffen verarmt und vermögen jetzt Azetaldehyd zu oxydieren. Geht die Reaktion in höherer Konzentration vor sich, so erfolgt eine *Oxydoreduktion*.



Es bildet sich Alkohol und Essigsäure.

Es ist ohne weiteres klar, daß sowohl bei dem Atmungsschema als auch bei der Cannizzaro-Reaktion übersichtliche Beispiele von stofflicher und energetischer Koppelung vorliegen.

Es soll nun als drittes Beispiel die sogenannte «stationäre Gärungsgleichung» nach dem EMBDEN-MEYERHOFschen Schema genannt werden:

Unter dem Einfluß der verschiedenen Teilfermente reagiert die Triosephosphorsäure mit dem vorhandenen Azetaldehyd im Sinne einer Cannizzaro-Reaktion, so daß einerseits die Triose zu Glyzerinsäure oxydiert, andererseits Azetaldehyd zu Alkohol reduziert wird (Fig. 2).

Es liegt hier zugleich auch ein typischer Fall eines biochemischen Reaktionszyklus vor, indem ein in der Reihe später auftretendes Reaktionsprodukt (Azetaldehyd) mit einem voranstehenden Metaboliten (Triosephosphorsäure) reagiert.

In dem obigen Schema ist die Rolle der Phosphorsäure nur unter dem Schlagworte «Adenylsäuresystem» angedeutet. Wie weiter unten noch mehrmals hervorgehoben werden wird, ist wahrscheinlich gerade die Umesterung der Phosphorsäure ein energieliefernder Prozeß von größter Wichtigkeit.

Die Koppelung von Auf- und Abbauvorgängen, die den rhythmischen Chemismus der Lebensphase beherrschen, hat nun zur Aufstellung von weiteren solchen Zyklen geführt. In eine kreisförmig gedachte Reaktionsfolge, bei der sich die einzelnen Stufen immer wieder regenerieren, werden, einem Schaufelrade gleich, ständig Substratmoleküle hereingeschöpft, um an anderen Stellen des Zyklus entweder als Endprodukte oder als weiter zu verarbeitende Metabolite aus demselben ausgestoßen zu werden¹. Dabei kann der ganze Zyklus bilanzmäßig ex- oder endergonisch verlaufen. Die Harnstoffbildung zum Beispiel ist ein endergonischer Vorgang. Sie vollzieht sich in der Sägerleber nach dem sogenannten Ornithin-Zitrullin-Argininzyklus. Im folgenden Schema ist sie nun dargestellt. Die Verknüpfung von 1 CO₂ mit 2 NH₃ erfolgt indirekt in der folgenden Weise:

1. Aus den durch Oxydationen entstandenen Carbonsäuren wird CO_2 gebildet.
 2. Nach WOOD und WERKMAN² bindet Brenztraubensäure das CO_2 unter Bildung von Oxalessigsäure. Diese Reaktion ist endergonisch (siehe unten) «Carboxylierung» der Brenztraubensäure.
 3. Das durch oxydative Desaminierung gebildete Ammoniak wird von der Oxalessigsäure als Amid gebunden.
 4. Diese Amidgruppe wird auf das *Ornithin* übertragen, wobei sich Brenztraubensäure wieder zurückbildet und somit den ersten Zyklus schließt.
 5. Aus dem *Ornithin* ist das *Zitrullin* entstanden.
 6. Dieses nimmt nun neuerdings ein Ammoniak auf und geht in *Arginin* über.
 7. Das *Arginin* zerfällt nun durch die *Arginase* hydrolytisch in *Ornithin*, das den zweiten Zyklus schließt, und Harnstoff wird als *Endprodukt* ausgestoßen (Fig. 3).

Dieses von KREBS, BORSOOK, LEUTHARDT und anderen aufgestellte Schema zeigt in ausgezeichneter Weise die Verknüpfung zweier Reaktionszyklen: die Brenztraubensäure schöpft die Kohlensäure, die Oxalsäure und das Zitrullin schöpfen das Ammoniak aus dem Stoffwechsel. Die stoffliche Koppelung aller dieser Vorgänge ist einleuchtend, jedoch nicht die *energetische Koppelung*. Die Harnstoffsynthese ist ein endergonischer Vorgang. Die dazu nötige Energie muß durch gleichzeitig ablaufende exergonische Reaktionen geliefert werden. Aus diesem Grund kann die Neubildung von Arginin und Oxalessigsäure nur stattfinden, wenn gleichzeitig Kohlehydrat veratmet wird. Demnach ist

¹ S. EDLBACHER, Schweiz. med. Wschr. 74, 251 (1944).

² Biochem. J. 30, 48 (1936); 32, 1262 (1938); 34, 7 und 129 (1940).

der ganze Vorgang nur realisierbar, wenn überlebende, atmende Leberzellen zugegen sind. Nur die letzte Stufe, die hydrolytische Spaltung des Arginins zu Harnstoff und Ornithin verläuft in strukturlosem Milieu spontan. *Es entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis, wie die durch die Veratmung von Kohlehydrat gewonnene Energie auf die Argininsynthese übertragen wird,*

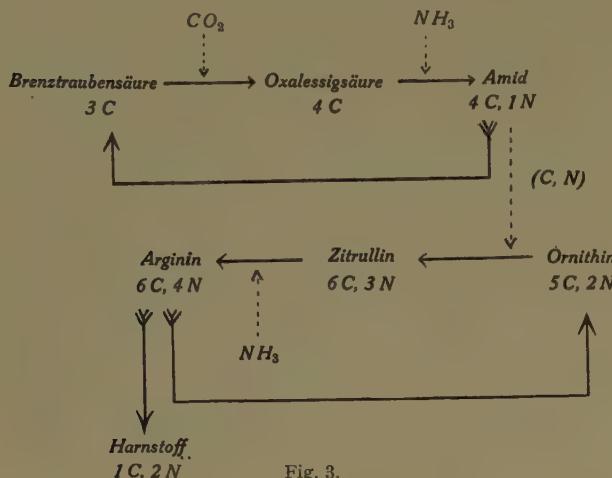


Fig. 3.

da keinerlei direkte stoffliche Koppelung zwischen dem Argininzyklus und dem Kohlehydratstoffwechsel nachgewiesen ist.

Als weiteres Beispiel einer solchen Reaktionsfolge sei hier der sogenannte «Zitronensäurezyklus» nach KNOOP, MARTIUS, KREBS, H. WIELAND und LYNEN dargestellt: Zitronensäure vermag den oxydativen Kohlehydratabbau der Muskulatur zu aktivieren. Daraus wird geschlossen, daß diese Säure einen Metabolit des oxydativen Kohlehydratabbaues bildet. Es wird im folgenden Schema eine stark vereinfachte Darstellung dieses Zyklus gebracht, aus der ersichtlich ist, wie die aus dem Kohlehydratstoffwechsel stammende Brenztraubensäure auf dem Wege einer komplizierten Reaktionsfolge immer wieder abgebaut wird, indem sie zuerst mit Oxalessigsäure kondensiert wird, die sich immer wieder zurückbildet (Fig. 4).

Beim Abbau der Hexosen in der lebenden Zelle wird zunächst die Kette von 6 C-Atomen in 2 Dreierketten zerlegt. Dies ist ein komplizierter Vorgang, auf den wir hier nicht eingehen wollen. In den meisten Fällen kommt es dabei zur Bildung eines Metaboliten der **Brenztraubensäure** mit 3 C-Atomen.

Durch die Untersuchungen von KNOOP, MARTIUS und von KREBS konnte nun festgestellt werden, daß die **Zitronensäure** in vielen Zellarten die Veratmung von Kohlehydrat mächtig steigert. Anderseits ist die Zitronensäure auch als Stoffwechselzwischenprodukt bekannt. Es lag demnach die Vermutung nahe, daß sie beim Auf- und Abbau der Kohlehydrate eine Rolle spielt. Durch Kombination *rein chemischer* Beobachtungen mit biochemischen Tatsachen gelangt man zu dem Bilde, das in der Fig. 4 dargestellt ist.

1. Die vorhin genannte **Brenztraubensäure** mit 3 C-Atomen vereinigt sich mit der Oxalessigsäure (4 C) zu einem komplizierten Kondensationsprodukt mit 7 C-Atomen.

2. Dieses 7-C-Produkt unterliegt einer ersten Oxydation. Es wird ihm Wasserstoff entrissen, es bildet sich freie Energie.

3. Das 7-C-Oxydationsprodukt spaltet durch Decarboxylierung ein CO₂ ab. Es bildet sich ein Mol Atmungskohlensäure.

4. Nun ist die Zitronensäure entstanden, die aber sofort weiter reagiert, indem sie einer zweiten Oxydation anheimfällt, wobei wieder durch Dehydrierung Wasser entsteht und freie Energie auftritt.

5. Es resultiert ein Produkt, das nur mehr 6 C-Atome enthält, die sogenannte **Oxalbernsteinsäure**.

6. In diesem Molekül ist bereits eine sehr starke Anhäufung von Sauerstoffatomen vorhanden, so daß wieder eine Carboxylgruppe als CO₂ abgespalten wird. Es verbleibt somit die **Ketoglutarsäure** mit 5 C-Atomen.

7. Dieser 5-C-Körper wird nun oxydiert und nachher wieder decarboxyliert, wobei ein dritter Energiebetrag frei wird und ein drittes Mol Atmungskohlensäure gebildet wird. Es verbleibt die Bernsteinsäure mit 4 C-Atomen.

8. Diese Bernsteinsäure mit 4 C-Atomen unterliegt nun einer vierten Oxydation. Es bildet sich wieder Wasser und freie Energie, und es resultiert die **Fumarsäure**.

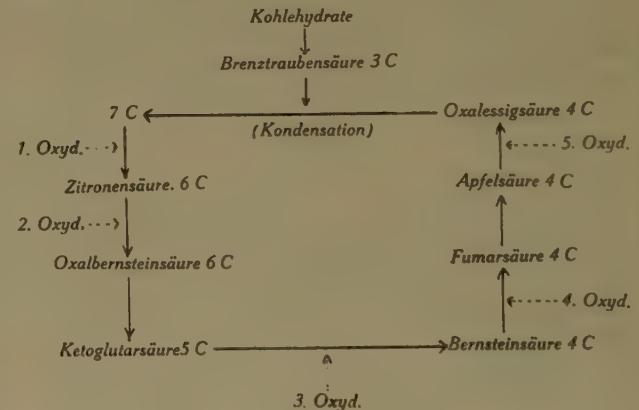


Fig. 4.

9. Diese Fumarsäure lagert Wasser an und geht dadurch in die **Apfelsäure** über.

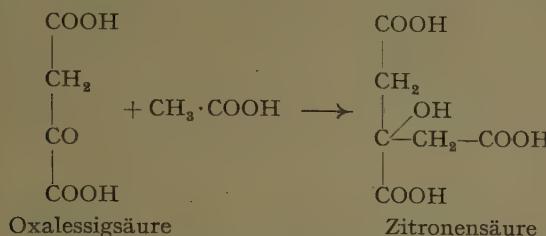
10. Die Apfelsäure unterliegt nun einer fünften Oxydation, es entsteht dabei wieder die **Oxalessigsäure** neben Wasser und freier Energie.

Der Zyklus ist geschlossen, und nun beginnt das Spiel von vorne.

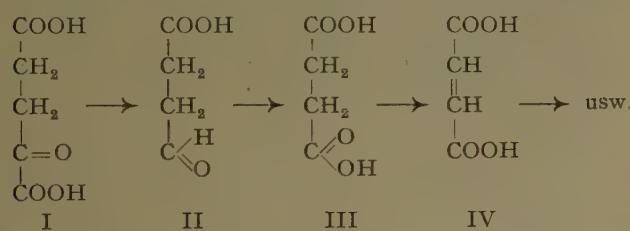
Die **Brenztraubensäure** wird also — bildlich gesprochen — durch die **Oxalessigsäure** aus dem Kohlehydratstoffwechsel *herausgeschöpft*. Jede Stufe des Abbauweges ist durch ein bestimmtes Energiepotential gekennzeichnet und wird durch ein spezifisches Enzym

katalysiert. Immer dort, wo eine Dehydrierung stattfindet, bildet sich freie Energie. Diese wird also scheinbar in ganz unterteilter Form entwickelt. Es entsteht somit durch das Zusammenwirken aller dieser Faktoren eine enzymatische Ganzheitsleistung.

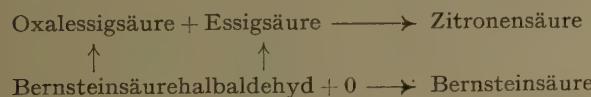
Nun bewegen sich die Untersuchungen von H. WIELAND¹ und die von LYNEN über den Abbau der Essigsäure durch Hefe in ganz ähnlicher Richtung. Sie finden, daß zum Abbau der Essigsäure die Gegenwart von Oxalessigsäure notwendig ist. Beide kondensieren sich zu Zitronensäure:



Diese Kondensation ist endergonisch. Sie kann nur eintreten, wenn gleichzeitig ein Aldehyd zur Säure dehydriert wird, wodurch die nötige Energie geliefert wird: «Die Essigsäure wird nur am Feuer des Aldehyds angegriffen.» Nun geht nach dem geschilderten Zitronensäurezyklus die Zitronensäure in einem Abbaustadium in Ketoglutarsäure (I) über. Diese wird decarboxyliert, es bildet sich Bernsteinsäure-Halbaldehyd (II), der nun zu Bernsteinsäure (III) oxydiert werden muß. Die Bernsteinsäure geht nun in Fumarsäure (IV) über usw., wie im vorigen Schema.

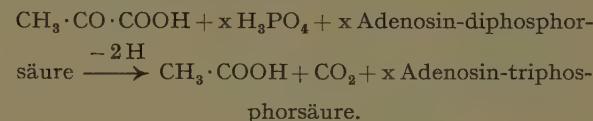


Es soll also ein Energieaustausch nach WIELAND in der folgenden Weise stattfinden:



Eine direkte stoffliche Koppelung beider Reaktionen ist aber bisher nicht bekannt, sondern nur eine Energieübertragung. Schon weiter oben wurde die «Carboxylierung» der Brenztraubensäure zu Oxalessigsäure genannt. Auch diese Reaktion ist endergonisch, und man nimmt an, daß sie Energie aus dem gleichzeitigen Abbau von Alkohol schöpft. Es wurde nun schon hervorgehoben, daß bei den einzelnen Teilreaktionen des Zyklus immer freie Energie auftritt, die dann für die Synthesen teilweise verbraucht wird. Es ist nun wie bei der Harnstoffbildung die Frage zu

stellen, wie denn diese energetische Koppelung eigentlich zustande kommt!¹ Dazu muß eine weitere Hilfsannahme gemacht werden, indem man annimmt, daß die Phosphorsäure hier in die Reaktion eingreift, wie dies von WOOD und WERKANN² vermutet wird. Nach der Vorstellung dieser Autoren wird die Bildung von Kohlensäureestern der Phosphorsäure als stoffliches Bindeglied dieser «energetischen Koppelung» angenommen. KALCKAR³ hat zum Beispiel nachgewiesen, daß beim enzymatischen Abbau von Glutaminsäure oder Zitronensäure in der Niere Phosphorylierungen eine Rolle spielen, und F. LIPMANN⁴ nimmt an, daß bei dem oxydativen Abbau der Brenztraubensäure durch Bakterien ebenfalls die Phosphorsäure eingreift, indem Azetylphosphorsäure intermediär entsteht:



Auch bei dem Übergang von Bernsteinsäure in Fumarsäure wird eine Phosphorylierung angenommen (BELITZER und TSIBAKOV⁵, COLOWICK, WELCH und CORI⁶, OCHOA⁷).

In diesem Sinne nimmt man auch an, daß bei der Muskelzuckung die Spaltung und der Wiederaufbau der gelösten Adenosintriphosphorsäure (ATP) in dem Sinne mit dem Kohlehydratstoffwechsel verbunden ist, daß sie bei der Zuckung gespalten, bei den Dehydrierungsreaktionen wieder synthetisiert wird und so die freie Energie der Dehydrierungsvorgänge überträgt. Da nun wenig ATP in der Muskulatur vorhanden ist, steht der Zelle als Phosphatreserve die Kreatin- bzw. beim Wirbellosen die Argininphosphorsäure zur Verfügung. Dies sind nur einige wenige Beispiele für die von vielen Forschern vertretene Ansicht, daß gerade die Phosphatübertragung bei dem Phänomen der energetischen Koppelung eine große Rolle zu spielen scheint.

Wenn wir also auf Grund aller dieser Tatsachen einmal annehmen, daß die induzierenden und induzierten Reaktionen immer in irgendeiner Weise auch stofflich gekoppelt sein müssen, so ist es selbstverständlich, daß die beschriebenen Reaktionszyklen immer erst einen kleinen Ausschnitt aus einem viel komplexeren Geschehen darstellen, das sich auf immer weitere Reaktionszyklen erstrecken muß.

Wasserstoffübertragungen, Elektronenwanderung durch Valenzwechsel und andere Vorgänge, von denen also besonders die Phosphatübertragung hervorge-

¹ Naturw. 30, 398 (1942).

² Biochem. J. 34, 13 (1940).

³ Enzymolog. 6, 209 (1939).

⁴ J. biol. Chem. 134, 463 (1940).

⁵ Biochimia 4, 516 (1939).

⁶ J. biol. Chem. 133, 359 (1940).

⁷ Nature 146, 267 (1940).

hoben werden muß, greifen bei dem Vorgange der energetischen Koppelung ineinander.

Es läßt sich also sagen, daß man die enzymatischen Ganzheitsleistungen von Enzym- und Metabolitengruppen in Reaktionszyklen darstellen kann, die die rhythmische Reaktionsart der Lebensphase in *zeitlicher Reihenfolge* wiedergeben. Endergonische und exergonische Reaktionen erscheinen dabei gekoppelt und wechseln ab. Dieser *scheinbar stufenweise und chronologische Ablauf* wird in der Weise untersucht und erkannt, daß man versucht, einzelne Metabolite und sogenannte «reine» Teilfermente mit eng umschriebener spezifischer Wirkung zu isolieren. Besonders die Untersuchungen über die Abstufung der Redoxpotentiale hat die Annahme eines *sukzessiven, chronologischen Ablaufes* gefördert. Man legt, bildlich gesprochen, möglichst zahlreiche Querschnitte durch die Vorgänge und erhält dann durch Rekonstruktion die chronologisch ablaufend gedachten Reaktionszyklen.

Dies ist vorläufig auch die einzige Möglichkeit, die sich der experimentellen Forschung eröffnet, und der enorme heuristische Wert dieser Methode ist nicht zu leugnen. Ebensowenig läßt sich aber verschweigen, daß allen diesen Vorstellungen etwas Künstlich-Modellmäßiges anhaftet, so daß die Frage wohl durchaus berechtigt erscheint, zu untersuchen, *wieweit* sie denn überhaupt für das Leben Gültigkeit haben.

Um auf dieses Problem einzugehen, ist es aber notwendig, vorerst die Anschauungen über die *Natur der Enzyme* kennenzulernen.

II.

Soweit die Enzyme ihrer Natur nach bekannt sind, lassen sie sich zunächst in zwei Gruppen einteilen: nämlich in *Proteinenzyme* und *Symplexen*. Erstere sind scheinbar nur aus Proteinen aufgebaut. Sie sind vielfach in kristallisierter Form erhalten worden. Die von SUMNER und namentlich die von NORTHRUP dargestellten Proteasen wie Trypsin, Pepsin, Chymotrypsin usw. seien als Vertreter hier genannt. Die Tatsache, daß diese Enzyme als wohldefinierte Kristalle erhalten werden können, schließt natürlich nicht die Möglichkeit aus, daß es sich trotzdem um Mischungen verschiedener Proteine handelt. Es scheint aber dennoch so zu sein, daß diese Gruppe von Enzymen nur von Eiweißkörpern gebildet wird, die, in ihre Moleküle *eingebaut*, bestimmte Atomgruppen enthalten, die für die katalytische Aktivität verantwortlich gemacht werden müssen, wie zum Beispiel die Tyrosingruppen im Pepsin und andere mehr. Mit Ausnahme der Urease sind alle diese Enzyme bezüglich ihrer Wirkung *gruppenspezifisch*.

Die andere Gruppe wurde von R. WILLSTÄTTER als *Symplexe* bezeichnet. Alle derartigen Enzyme bestehen aus einer wohldefinierten Wirkungsgruppe von niedrigem Molekulargewicht und einem hochmolekularen Kolloid, das, soweit bekannt, immer ein spezifisches

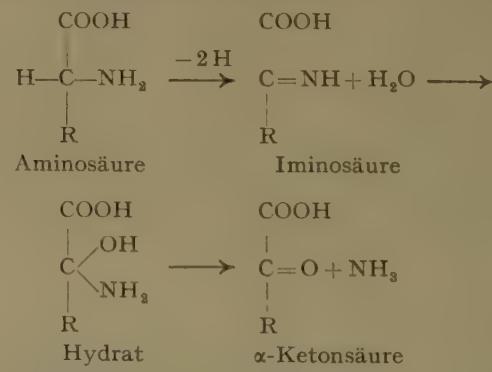
Protein ist. Die Wirkungsgruppe wird auch *Koferment* oder *Agon*, das Trägerprotein auch *Apoferment* oder *Pheron* genannt. Solche Symplexe haben also den Charakter von *Proteiden*, die aus Protein + prosthetischer Gruppe bestehen.

Die Symplexenzyme zeigen demnach gegenüber den Proteinenzymen einen höheren Organisationsgrad. Als prosthetische Gruppen können bekanntlich einfache Metalle wie Kupfer, Zink, Mangan figurieren (zum Beispiel Arginase als Manganproteid¹ oder ein Kupferprotein als Phenoloxidase usw.).

Eine Anzahl von Symplexen enthält aber Kofermente organischer Natur, und von dieser Gruppe interessieren in diesem Zusammenhang speziell die sogenannten Alloxazinfermente, die alle das Riboflavin (Vitamin B₂) in das Koferment eingebaut enthalten.

Unter diesen Flavinenzymen findet sich nun speziell dasjenige, das nach den Untersuchungen von H. A. KREBS als *d-Aminosäureoxydase* bezeichnet wird. Durch die klassischen Untersuchungen von O. WARBURG und seiner Mitarbeiter ist seine Natur genau bekannt. Es enthält als Koferment das Alloxazin-Adenin-Dinukleotid, das an ein spezifisches Trägerprotein gebunden ist, stellt also ein typisches Symplexenzym im Sinne von R. WILLSTÄTTER dar.

Die Rolle der *d-Aminosäureoxydase* besteht nun darin, die sogenannten «unnatürlichen» *d*-Aminosäuren zu dehydrieren, wobei unter geeigneten Bedingungen die entsprechenden α -Ketonsäuren entstehen. Das Enzym katalysiert also die oxidative Desaminierung der *d*-Aminosäuren. In vereinfachter Form kann demnach die Reaktion durch die folgende Formulierung dargestellt werden:



Das Enzym nimmt dabei in seinem Alloxazinanteil die 2 H auf und wird reduziert. Nun sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, daß die *d*-Aminosäuren in normalen Geweben nur in Spuren nachweisbar sind, während deren optische Antipoden, die *l*-Aminosäuren, die sogenannten «natürlichen» Bausteine der Eiweißkörper bilden. Nur bei pathologischen Verhältnissen im Krebsgewebe gelingt es, größere Mengen von

¹ S. EDLBACHER und A. ZELLER, Z. phys. Chem. 245, 65 (1936), und S. EDLBACHER und H. PINÖSCH, Z. phys. Chem. 250, 241 (1937).

d-Glutaminsäure und *d*-Asparaginsäure nachzuweisen. KÖGL hat bekanntlich auf Grund dieser Beobachtung eine Theorie des malignen Wachstums aufgestellt. Andererseits fand H.A. KREBS, daß die natürlichen *l*-Aminosäuren nur bei Gegenwart intakter Zellen oxydativ abgebaut werden und nur in ganz geringen Mengen. Diese minimale Wirksamkeit der zellgebundenen *l*-Aminosäureoxydase gegenüber der sehr starken Aktivität der extrahierbaren *d*-Aminosäureoxydase ist höchst bemerkenswert, denn letztere wirkt etwa 25–50mal stärker als das *l*-Enzym. Es besteht also die sonderbare Tatsache, daß im Organismus ein Enzym von großer Aktivität auftritt, das auf Substrate eingestellt ist, die im Leben höchstens spurenweise nachweisbar sind, während der Abbau der «natürlichen» Eiweißbausteine durch das *l*-Enzym bei dessen minimaler Aktivität kaum erklärbar ist.

Die optische Selektivität der Enzyme zeigt nun ein gewisses Variationsvermögen, das wir an verschiedenen Beispielen untersuchten.

Die vorzugsweise in der Säugerleber auftretende Arginase spaltet normalerweise nur natürliches *l*-Arginin. Erhöht man jedoch die Enzymkonzentration, so wird auch der *d*-Antipode gespalten, wie ich gemeinsam mit A. ZELLER zeigen konnte¹.

Die von mir in der Leber gefundene Histidase zerlegt im Gegensatz dazu nur das natürliche *l*-Histidin². Läßt man aber Histidase bei gleichzeitiger Gegenwart von überschüssigem *d*-Histidin auf die *l*-Form einwirken, so beobachtet man eine starke Hemmung des Abbaues des «natürlichen» *l*-Histidins. Diese von mir und H. BAUR³ gefundene «antipodische Hemmung», die auch bei *d*- und *l*-Peptiden zu beobachten ist, zeigt also im Verein mit den obengenannten Versuchen über Arginase, daß die *l*- und *d*-Formen der Aminosäuren sich gegenseitig beeinflussen können. Gemeinsam mit O. WISS⁴ haben wir nun zuerst das Verhalten der *d*-Aminosäureoxydase in bezug auf die antipodische Hemmung untersucht. Arbeitet man mit rohen Enzymlösungen, so ergibt sich eindeutig ebenfalls das Prinzip antipodischer Hemmung. Es wird also der oxidative enzymatische Abbau der verschiedensten *d*-Aminosäuren durch die gleichzeitige Gegenwart verschiedener *l*-Aminosäuren antipodisch gehemmt. Aus diesen Versuchen ergibt sich also wieder der Schluß, daß die *l*- und *d*-Formen der Aminosäuren beim enzymatischen Abbau sich beeinflussen. In Fortsetzung dieser Versuche haben wir nun das Enzym nach NEGELEIN und BRÖMEL⁵ gereinigt, um festzustellen, ob die antipodische Hemmbarkeit durch die Begleitstoffe bedingt ist, oder ob sie eine essentielle Eigenschaft des

reinen Symplex ist. Bekanntlich werden bei dieser Reinigung verschiedene Proteinfraktionen abgespalten, und man erhält das Apoferment, das durch Wiedervereinigung mit dem Koferment, dem Dinukleotid, das Reinfertment ergibt:

1. Läßt man nun dieses Reinfertment in relativ großer Konzentration auf eine *d*-Aminosäure einwirken, so erfolgt die antipodische Hemmung durch Zusatz von *l*-Aminosäuren.

2. Bei mittlerer Enzymkonzentration ist die Zugabe der *l*-Aminosäure ohne Einfluß.

3. Bei kleiner Enzymkonzentration jedoch, bei der der Abbau der *d*-Aminosäure kaum mehr zu beobachten ist, bewirkt nun der Zusatz einer *l*-Aminosäure eine eminente Aktivierung des Abbaues der *d*-Aminosäure.

Das heißt also, daß der enzymatische oxidative Abbau der *d*-Aminosäuren durch die *l*-Aminosäuren je nach der Enzymkonzentration im positiven oder negativen Sinne gesteuert wird. Wir haben dieses eindrucksvolle Verhalten mit allen uns zugänglichen Aminosäuren untersucht und immer bestätigt gefunden. Beziiglich der Einzelheiten sei auf unsere Publikationen (l.c.) verwiesen. Die *l*-Aminosäuren sind also als Effektoren des oxidativen Abbaues der *d*-Aminosäuren zu bezeichnen. Die weitere Ausdehnung der Versuche ergab dann, daß aber für den Aktivierungseffekt (nicht für die Hemmung) die Konfiguration gleichgültig ist, denn sowohl *l*- als *d*-Aminosäuren wirken gleich stark als Aktivatoren. Als stärkster Aktivator hat sich dabei immer wieder das Histidin erwiesen, das noch in m/50000 Molarität eminent wirkt; dann folgen Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin, und dann erst die anderen Monoaminomonocarbonsäuren. Biogene Amine, Purine und andere Stoffwechselprodukte sind mit Ausnahme des Histamins unwirksam. Wir haben nun die Versuche auch auf die verschiedensten Proteine ausgedehnt, und es gelang O. Wiss, zu zeigen, daß diese ebenfalls eminente Aktivatoren des *d*-Aminosäureabbaues sind, und zwar wirken sie um so stärker aktivierend, je reicher an Histidin sie sind. So wirkt zum Beispiel das histidinfreie Clupein nur schwach, das histidinhaltige Sturin stärker und am intensivsten das an Histidin reiche Globin. Es lag daher nahe, auch den Einfluß derjenigen Proteinfraktionen zu untersuchen, die bei der Enzymreinigung als sogenannte «unwirksame» Begleitproteine abgetrennt wurden. Setzt man nun die in dem Schema mit I und II bezeichneten Proteinfraktionen (die für sich allein vollkommen unwirksam sind!), einer verdünnten «Reinfertmentlösung» zu, so aktivieren diese Proteine in stärkster Weise den *d*-Aminosäureabbau (Fig. 5).

Diese Versuche beweisen, daß also alle diese scheinbar «unwirksamen» Proteinfraktionen in Wirklichkeit essentielle Komponenten des Systems der *d*-Aminosäureoxydase sind. Alle diese Tatsachen drängen daher zu dem Schluß, daß die *d*-Aminosäureoxydase mit

¹ Z. phys. Chem. 242, 253 (1936).

² Z. phys. Chem. 110, 241 (1920); 191, 225 (1930); 195, 267 (1931); 224, 261 (1934).

³ Z. phys. Chem. 265, 61 (1940); 270, 176 (1941).

⁴ Helv. chim. acta 27, 1060, 1824, 1831 (1944); 28, 797, 1079, 1111 (1945).

⁵ Bioch. Z. 300, 225 (1939).

anderen *l*- oder *d*-Aminosäuren sowie mit Proteinen Komplexe bilden kann. Das «Symplexenzym» geht also in die verschiedensten «Komplexenzyme» über und jedesmal entsteht dabei eine neue Variante der *d*-Aminosäureoxydase mit spezifischem Reaktionsvermögen.

Wir erweitern also den Begriff des Enzyms, indem wir neben den beiden Gruppen der Proteinenzyme und der Symplexenzyme eine dritte Gruppe, die der

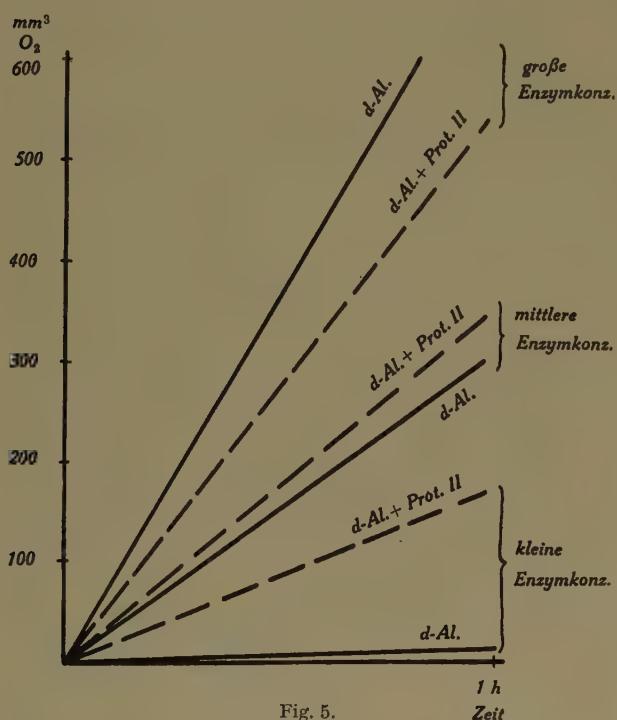
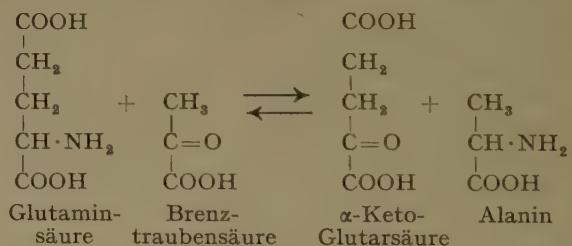


Fig. 5.

Komplexenzyme erinnert übrigens auch an das Verhalten von anorganischen «Mischkatalysatoren».

Die ungemein große Zahl von möglichen Variationen der *d*-Aminosäureoxydase mit abgestufter Wirksamkeit würde es verständlich machen, daß durch abwechselnde Bildung und Zerfall solcher Komplexenzyme eine Steuerung des Proteinstoffwechsels im Leben durchgeführt werden könnte, wenn auch der Beweis erbracht würde, daß *d*-Aminosäuren wirklich in nennenswertem Ausmaß als Metabolite in Frage kommen. Dies ist nicht direkt zu beweisen.

Nun ist der tierische Organismus jedoch tatsächlich befähigt, beträchtliche Mengen solcher *d*-Aminosäuren zu verwerten. Die Untersuchungen von COX und ROSE¹ haben zum Beispiel ergeben, daß man bei der wachsenden Ratte das *l*-Histidin durch die *d*-Form ersetzen kann. SCHÖNHEIMER und RITTENBERG² haben mit der Isotopenmethode gezeigt, daß verabreichte *d*-Aminosäuren als *l*-Formen in die Gewebsproteine eingebaut werden. In ausführlichen Untersuchungen gemeinsam mit K. SCHMID³ konnten wir zeigen, daß verabreichte *d*-Aminosäuren vom Organismus weitgehend verarbeitet werden. Alle diese Beobachtungen drängen zu der Annahme, daß die *d*-Aminosäureoxydase nicht etwa nur eine Schutzfunktion hat, um die «optische Reinheit» der Körperproteine zu erhalten, sondern man wird ihr vielmehr eine aktive Rolle im Stoffwechsel zuschreiben müssen. Um diese Funktion zu verstehen, muß man sie mit der von BRAUNSTEIN⁴ entdeckten *Umaminierungsreaktion* in Beziehung bringen. Wie dieser fand, findet sich namentlich in der Muskulatur ein Enzymsystem, durch dessen Wirkung α -Ketonsäuren und Aminosäuren unter Austausch der Aminogruppe miteinander reagieren können.



Es ist bei dieser Reaktion besonders bemerkenswert, daß durch die Bildung der Ketonsäure die optische Aktivität vernichtet und durch Bildung der Aminosäure aus der Ketonsäure ein neues Asymmetriezentrum geschaffen wird. Nun kann die Bildung der Aminosäure möglicherweise nicht streng spezifisch, sondern teilweise razemisch verlaufen. Aus den Untersuchungen von BRAUNSTEIN läßt sich wenigstens ein solcher Hinweis ableiten. Nimmt man nun eine solche, vielleicht ganz geringfügige Razemisierung der gebil-

¹ J. biol. Chem. 134, 635 (1940).

² Ber. Dtsch. chem. Ges. 70, 753 (1937).

³ Bioch. Z. 290, 291 (1937).

⁴ J. biol. Chem. 68, 78 (1926).

⁵ J. biol. Chem. 127, 385 (1939).

⁶ Helv. chim. acta 28, 1079 (1945).

⁷ Enzymolog. 7, 25 (1939).

deten Aminosäuren an, so läßt sich daraus ableiten, daß die durch die Neubildung ständig entstehenden geringen Mengen von *d*-Aminosäuren denjenigen Anteil der Eiweißbausteine bilden, der durch die *d*-Aminosäureoxydase dem Abbau anheimfällt. Da nun, wie oben erwähnt, der Einbau von *d*-Formen als *l*-Formen tatsächlich erwiesen ist, so gewinnt die Vermutung, daß die sogenannten «unnatürlichen» *d*-Aminosäuren in Wirklichkeit die Abbauformen der Aminosäuren sind, sehr viel an Wahrscheinlichkeit. Wir haben gemeinsam mit K. SCHMID versucht, die Frage noch von einer anderen Seite her zu beweisen. Wenn wirklich auch *in vivo* durch Aminosäuren die Bildung von komplexen *d*-Aminosäureoxydasen stattfindet, dann muß sich durch parenterale Verabreichung von Histidin als stärkstem Effektor eine Steigerung des Eiweißumsatzes am Gesamtorganismus nachweisen lassen. Dies ist nun tatsächlich der Fall. Histidinjektion bewirkt tatsächlich eine starke Mehrausscheidung von Stickstoff, die weit über der Menge des verabreichten Histidinstickstoffes liegt. Auch hat schon GREMELS¹ nachgewiesen, daß diese Aminosäure eine solche Ankurbelung des Stoffwechsels bewirkt. Alle diese Versuche zeigen also, daß die *spezifisch dynamische Wirkung* einzelner Aminosäuren durch die Bildung von hochaktiven Komplexenzymen teilweise erklärt werden kann. Speziell in bezug auf den Proteinstoffwechsel gewinnen also die *d*-Formen der Aminosäuren und das zugeordnete *d*-Enzym auf Grund unserer Untersuchungen ein besonderes Interesse. Es würde den Rahmen dieser Zusammenfassung weit überschreiten, alle Konsequenzen zu schildern, die sich aus diesen Beobachtungen für den normalen und pathologischen Proteinstoffwechsel entwickeln lassen. Da aber nun in bezug auf die *d*-Aminosäureoxydase die Bildung von Komplexenzymen erwiesen ist, erhebt sich die Frage, ob dieses Prinzip auch für andere Enzyme gilt. In ausgedehnten Untersuchungen, die in allernächster Zeit zur Veröffentlichung gelangen, konnte gemeinsam mit O. WISS² gezeigt werden, daß die beschriebene positive Effektorenwirkung von Aminosäuren auch für eine ganze Anzahl von anderen Reinenzymen oder Enzymsystemen Gültigkeit hat, und zwar an den folgenden Beispielen:

1. So wird das nach NORTHRUP³ gereinigte Pepsin durch Spuren von Aminosäuren stark aktiviert. Die Bildung von Komplexenzymen ist also nicht nur bei Symplexen, sondern auch bei Proteinenzymen zu beobachten.

2. Aminosäuren aktivieren die Leeratmung des Leberextraktes.

3. Histidin aktiviert die Oxydation der Glutaminsäure im Muskel.

4. Kreatin aktiviert die Veratmung der Milchsäure in der Muskulatur.

5. Die Veratmung von Brenztraubensäure und ähnlicher Metabolite durch Leberextrakte wird in ganz erheblicher Weise durch die verschiedensten Aminosäuren aktiviert. Besonders eindrucksvoll ist diese letztere Reaktion. Wir fanden nämlich im Leberextrakt ein bisher ganz unbekanntes, äußerst thermolabiles Oxydasesystem, das, wie oben erwähnt, durch Spuren von Aminosäuren in enormer Weise aktivierbar ist. Diese Wirkung von minimalen Mengen von Aminosäuren drängt zu der Annahme, daß es sich hier ebenfalls um die Bildung von Komplexenzymen handelt, durch die die desmolytischen Vorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels katalysiert werden. Es ist daher auch von großem Interesse, daß ein typischer Komplexbildner, die Blausäure, das reine Symplex der *d*-Aminosäureoxydase ebenfalls mächtig aktivieren kann, wie A. WALSER und O. WISS in unserem Institute fanden¹. Bei diesen Untersuchungen zeigte es sich, daß die nach H. A. KREBS gegen Blausäure scheinbar ganz unempfindliche *d*-Aminosäureoxydase sich um so stärker aktivieren läßt, je weiter ihre Reinigung getrieben wird. Dieses Verhalten steht daher in voller Übereinstimmung mit der entwickelten Vorstellung, daß bei dem Rohenzym die meisten Restaffinitäten durch die Koadsorbenzen abgesättigt sind und erst nach deren Abtrennung die anderen Effektoren neue aktive Komplexverbindungen bilden können.

Zahlreiche in der Enzymlehre beschriebene Aktivierungerscheinungen werden wahrscheinlich auch durch die Bildung von Komplexenzymen zustande kommen. Man denke zum Beispiel an die Wirkung der Blausäure auf gewisse Proteasen, an die Wirkung der Sulphydrylkörper, an die von Metallionen usw.

Wir haben also an zahlreichen Beispielen den experimentellen Hinweis für die Bildung solcher Komplexenzyme erbringen können. Für die Enzymlehre ergibt sich daraus der Schluß, daß wohl in der Mehrzahl der Fälle die sogenannten «Reinenzyme» Präparationen darstellen, die im Leben sicher immer in Form von den verschiedenartigsten Komplexenzymen auftreten werden. Da man nun aber außerdem annehmen muß, daß je nach der Stoffwechsellsage eine ständige Variation derselben eintritt, erscheint in diesem Phänomen der Bildung und des Zerfalls von Komplexenzymen ein neues regulatives Prinzip des Stoffwechsels.

Es wird nun eine Sache der Experimentalforschung sein, den Gültigkeitsbereich dieses Prinzips zu ermitteln.

III.

Im ersten Teil dieser Betrachtungen wurde gezeigt, wie die biochemische Forschung die Hauptreaktionen des Intermediärstoffwechsels in Folgen von zyklisch

¹ Arch. exp. Pathol. u. Pharm. 203, 225 (1944).

² Helv. chim. acta: im Erscheinen.

³ J. gen. Physiol. (Amer.) 16, 615 (1933).

¹ Helv. chim. acta: im Erscheinen.

ablaufenden induzierenden und induzierten Reaktionen darzustellen versucht. Alle diese Zyklen sind Rekonstruktionen. Die Methoden, die zur Aufstellung derselben geführt haben, sind in der Hauptsache die folgenden: Man stört zum Beispiel den normalen Verlauf durch irgendein Enzymgift. Dann können aus dem Reaktionsgemisch «Zwischenprodukte» isoliert werden, von denen man annimmt, daß sie normalerweise sofort weiterverarbeitet werden. Oder man benützt das sogenannte Abfangverfahren (C. NEUBERG), indem man einen Stoff zugibt, der mit einem vermuteten Zwischenprodukt eine Verbindung gibt, die nun nicht weiter umgesetzt wird. So ist zum Beispiel der Azetaldehyd als Zwischenprodukt der alkoholischen Gärung isoliert worden. Ein drittes Verfahren besteht darin, ein vermutliches Zwischenprodukt «von außen» in die Reaktion einzuschlieben und zu beobachten, ob dieses nun wirklich auch verarbeitet wird. Oder man isoliert die Teilfermente und beweist, daß diese tatsächlich die zugeordneten Zwischenprodukte katalysieren. Endlich untersucht man die Redoxpotentiale und stellt fest, daß «ein Überträger dann am wirksamsten ist, wenn sein Normalpotential in der Mitte zwischen denen der beiden Dehydrasesysteme liegt, die er verknüpfen soll,» (R. WURMSER¹). Durch Kombination aller dieser zahlreichen einzelnen Beobachtungen wird dann das Bild der Reaktionsfolge rekonstruiert. Es ist selbstverständlich, daß es dann etwas Modellmäßiges und Schematisiertes in sich schließen wird. Schon lange bevor die eigentliche Entwicklung dieser Richtung einsetzte, wurde dagegen ein Bedenken laut. KOSTYTSCHEW² hat schon 1926 auf das Künstliche solcher Schemata hingewiesen und hob hervor, wie wenig befriedigend die Vorstellung ist, daß jedes Enzym auf einen bestimmten Moment seines Eingreifens warten müßte. C. NEUBERG³ hat in Fortsetzung dieser Diskussion auch zugeben müssen, daß solche Schreibsymbole nur die einfachste Ausdrucksform sind, um derartige Vorgänge überhaupt schildern zu können. Die unmittelbar darauf einsetzende Ära der Enzymforschung hat aber dann derartige Erfolge gezeitigt, daß solche Bedenken ganz in Vergessenheit geraten sind. Die vorhin genannten Methoden der Erforschung der Stoffwechselvorgänge haben daher immer mehr zu der Vorstellung eines sukzessiv-chronologischen Geschehens geführt, und so herrscht demnach heute diese rein chemische bzw. physiko-chemische Betrachtungsweise, die in vielen Fällen einer biologischen Sinngebung nicht mehr gerecht werden kann. An einer großen Zahl von Fällen kann man das Unbefriedigende dieser Situation erkennen. Das klassische Beispiel der zellfreien Gärung zeigt, daß in einem strukturlosen Saft eine enzymatische Ganz-

heit am Werke ist, die sich also sogar von der Zelle ablösen läßt. Wenn auch in dem EMBDEN-MEYERHOF-Schema die sogenannte Initialreaktion durch die vereinfachte Form der sogenannten stationären Gleichung abgelöst wird, so ist der Vorgang mit seinen zahlreichen Stufen dennoch immer noch kompliziert genug, um nicht Zweifel darüber aufsteigen zu lassen, ob die Gärungsgleichungen in so vielen Stufen ablaufen. Neben dieser Tatsache, daß sich also so komplizierte Systeme von der Zelle ablösen lassen, ist als ein weiterer Einwand, die enorme Reaktionsgeschwindigkeit zu beachten, mit der solche Vorgänge im Leben ablaufen. Wenn zum Beispiel ein schnell schwingender Insektenflügel seine Arbeit vollführt, so ist es schwer verständlich, daß die zur Verfügung stehenden Zeiten genügen, um durch den stufenweisen Abbau des Glykogens die Energie zu produzieren, die notwendig ist, um den sogenannten «Phosphatkumulator» immer wieder aufzuladen. Ein dritter Einwand gegen die Vorstellung des ausschließlich sukzessiv-chronologischen Ablaufes der Intermediärvorgänge liegt darin, daß man bei dieser Reaktionsart annehmen muß, daß in den Zellen alle diese Teilfermente und Metabolite ja immer nebeneinander reagieren, und daß trotzdem ein fortwährender Ablauf in der Hauptrichtung des Stoffwechsels stattfindet. Nun ist es aber schwer erklärlich, daß bei einer so komplizierten stufenweisen Reaktionsart nicht ununterbrochen die folgenschwersten Störungen eintreten, wenn in irgendeinem Teile der Zellmaschine geringe Aberrationen von der Normallage eintreten.

Das im Leben überall durchgreifende Phänomen der Selbstregulation drängt bei derartigen Betrachtungen wohl zu der Annahme, daß bei den bisherigen Untersuchungen über den Stoffwechsel die weitgehende Analyse desselben irgendein regulatives Prinzip außer acht gelassen hat, ein Prinzip, welches natürlich auch somatisch bedingt sein muß. In dem Phänomen der Selbstregulation tritt uns nun das schon mehrfach genannte *Ganzheitsproblem* entgegen. Ein lebendes System ist kein merogener Teilchenhaufen, sondern ein harmonisch-äquipotentielles System, es ist mehr als die Summe der Teile¹. Es fragt sich nun, ob es möglich ist, eine naturwissenschaftlich fundierte Vorstellung zu finden, die die Phänomene des Stoffwechsels und der Selbstregulation einem Verständnis näherbringt.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist nun die im zweiten Teile auf experimenteller Basis entwickelte Theorie der Komplexenzyme zu betrachten. Es wurde gezeigt, daß der Begriff «Reinferment» nur für künstliche Präparationen Gültigkeit hat. Es ist auch ganz undenkbar, daß im lebenden Milieu derartige hochmolekulare Stoffe für sich getrennt existieren oder gar reagieren, sondern sie werden immer in irgendeiner

¹ Zitiert nach NORD-WEIDENHAGEN, Handb. d. Enzymol., S. 314 (1940).

² Z. phys. Chem. 154, 262 (1926).

³ Z. phys. Chem. 157, 312 (1926).

¹ H. DRIESCH, «Die Philosophie des Organischen» sowie «Die Maschine und der Organismus», Bios IV (Leipzig 1935).

Beziehung zu anderen Stoffen stehen müssen. Diese Beziehungen werden bei den geringsten Änderungen der Stoffwechselleage auch ständig wechseln. Der Begriff der Komplexenzyme, in dem wir, wie gesagt, ein regulatives Prinzip des Stoffwechsels erblicken, läßt sich nun aber erweitern. Komplexenzyme katalysieren immer nur eine Reaktion. Nimmt man nun aber an, daß solche Komplexenzyme mit verschiedener Wirksamkeit sich zu Komplexen höherer Ordnung organisieren, so entstehen polyvalente Enzymkomplexe, die nicht nacheinander, sondern gleichzeitig mit allen ihren Potenzen auf das Substratmolekül einwirken.

In einem solchen Fall kann man annehmen, daß dann das Substratmolekül nicht sukzessive zerfällt, sondern daß es — da es ja unter dem Einfluß aller Teilenzyme steht — sofort weitgehend dissoziiert. Es werden sich wahrscheinlich freie Radikale bilden, die entweder sofort oder nach einigen wenigen Pendelschwingungen die Endprodukte liefern.

Wir nehmen also anstatt eines chronologisch-sukzessiven Geschehens eine *koinzidente Wirkung enzymatischer Ganzheiten* an. Durch diese Koinzidenz bildet sich ein «enzymatisches Aktionsfeld» aus¹. Gerät ein Substratmolekül in ein solches Feld, so ist es durch alle die Teilkomponenten so stark angeregt, daß sein Gefüge so weit gelockert wird, daß sich zwangsläufig das stabilste Endprodukt sofort bilden muß.

Durch diese Vorstellung wird es nun auch viel verständlicher, daß manche Stoffwechselreaktionen mit so enormer Geschwindigkeit ablaufen. Es wird auch verständlicher, daß die enzymatische Ganzheit des Aktionsfeldes mit großer Konstanz einen harmonischen Handlungsvollzug vollbringen kann, und auch das Phänomen der energetischen Koppelung, auf das im ersten Teile hingewiesen wurde, läßt sich viel zwangloser erklären, wenn man die lange Folge der vielen Teilreaktionen in ein einfaches koinzidentes Geschehen auflöst. Im enzymatischen Aktionsfelde treten also Reinfermentwirkungen und Metabolite nur *potentiell* in Erscheinung, denn sie sind normalerweise gar nicht aktuell vorhanden.

Wenn nun in einem solchen Aktionsfelde auf experimentellem Wege eine Störung eingeleitet wird, bricht es in irgendeiner Richtung zusammen. In allen diesen Fällen bilden sich dann sofort Stabilisierungsprodukte, die man dann als «Intermediärprodukte» isolieren kann. Schiebt man einen solchen Metabolit, bildlich gesprochen, «von außen» in ein Aktionsfeld hinein, so wird er natürlich sofort weiterverarbeitet.

Wenn im ersten Teile zitiert wurde: «die Essigsäure wird nur am Feuer des Aldehyds angegriffen», indem sie zum Aufbau der Zitronensäure verwendet wird, so ist das wahrscheinlich nur eine bildhafte Ausdrucksweise, denn Essigsäure, Aldehyd, Zitronensäure usw. werden wahrscheinlich nicht aktuell auftreten, sondern

nur potentiell bleiben, solange sie in dem spezifischen Aktionsfeld reagieren. Andererseits sind Abgrenzungen zwischen dem potentiellen und aktuellen Zustand der Metabolite, also zwischen dem sukzessiven und koinzidenten Reaktionsverlauf sicher möglich, denn das Auftreten solcher Stoffe im Leben ist ja in manchen Fällen eine erwiesene Tatsache. All das hat aber nichts mit der grundsätzlichen Vorstellung über die Koinzidenz der Reaktionsart im Aktionsfelde zu tun.

Die experimentelle Methode der Biochemie besteht nun zu einem großen Teile darin, durch systematische Störung der Aktionsfelder deren Teilkomponenten kennenzulernen. Bei diesem Verfahren befindet sie sich in einer ähnlichen Lage wie die Atomphysik, die durch die Beobachtung das zu Beobachtende beeinflußt. Es besteht also auch bei den biologischen Beobachtungen eine sogenannte «Unsicherheitsrelation». Es ist wohl klar, daß hierin eine große Gefahr für die Deutung liegt. Es wurde schon im ersten Abschnitte darauf hingewiesen, daß die Bilder der rekonstruierten Reaktionszyklen vielfach wohl nur den Wert von Querschnitten haben, die man durch ein koinzidentes Geschehen legt. Diese Methode muß selbstverständlich weiter gehandhabt werden, denn sie bildet die einzige Möglichkeit, die Komponenten der Aktionsfelder kennenzulernen. Man darf solchen Rekonstruktionen aber wahrscheinlich nur in bestimmten Fällen Realität zusprechen. Es soll aber auch deutlich gesagt sein, daß der Begriff des Aktionsfeldes natürlich einen bestimmten Geltungsbereich hat, der allerdings schwer abzugrenzen sein wird.

Überblickt man die hier abgeleiteten Begriffe, so ergibt sich also, daß man bezüglich des Aufbaues der Enzyme und ihrer katalytischen Leistungen eine Reihe von Organisationsstufen aufstellen kann. Es gibt:

1. *Primitivenzyme* oder *Proteinfermente*. Sie besitzen keine abtrennbaren Kofermente.

2. *Symplexenzyme* oder *Enzymproteide*. Sie bestehen aus Kofermenten + Trägerproteinen. Während die Kofermente vielfach permutieren, sind die Trägerproteine für die Leistung spezifisch.

3. *Beide* Gruppen können mit sogenannten Effektoren zu *Komplexenzymen* zusammentreten. Durch die Bildung von solchen Komplexenzymen tritt eine weitgehende Steuerung der Aktivität und der Spezifität ein. Alle drei Gruppen katalysieren immer nur eine Reaktion.

4. *Enzymatische Aktionsfelder*. Dies sind also Enzymsysteme mit koinzidenter Wirkung. Sie sind wahrscheinlich in vielen Fällen die Ursache der scheinbaren zyklischen Reaktionsart und die Ursache der energetischen Koppelung.

Als Beispiele solcher Aktionsfelder seien genannt: Kohlensäureassimilation, Desmolysen, wie Gärung, Glykolyse, ferner Harnstoffbildung, Umaminierung, β -Oxydation usw.

¹ Vortrag i. d. Med. Ges. Basel, am 21. Dez. 1944, Referat: Schweiz. med. Wschr. 75, 1123 (1945).

Es dürfte also aus dieser Darstellung wohl mit genügender Klarheit hervorgehen, daß in diesen vier Stufen eine Organisationsreihe vorliegt, die einen Weg zum Verständnis des biologischen Ganzheitsproblems weist. Ich habe schon 1938¹ darauf hingewiesen, daß sich aus der Vorstellung einer artspezifischen Proteinmatrix bis zu einem gewissen Grade die Entwicklungs-potenzen eines lebenden Systems zumindest theoretisch aus der molekularen Struktur des Keimplasmas ableiten lassen. Die in der Lebensphase zweifellos herrschende Entelechie muß ja in irgendeiner Weise stofflich fundiert sein. Auch vom streng naturwissenschaftlichen Standpunkt aus ist daher die Annahme einer solchen Entelechie als regulatives Prinzip gestattet, solange dieses nicht konstitutiv gebraucht wird (KANT).

Die im ersten Teil schon hervorgehobene Eigentümlichkeit des Chemismus der Lebensphase, daß aus den zusammenbrechenden Ungleichgewichten sich immer die ursprünglichen Gleichgewichte durch endergonische Vorgänge wiederherstellen können, birgt eigentlich schon den Begriff der Selbstregeneration in sich, auf welchen am Eingang dieser Betrachtungen hingewiesen wurde. Es wird dadurch der Forschung ein Weg gewiesen, indem sie den Begriff des biochemischen Aktionsfeldes mit dieser Vorstellung vereinigen muß.

Die Analyse der elementarsten Phänomene des Lebens wird daher bei einer Betrachtung des molekularen Geschehens in der Lebensphase beginnen. Durch dieses Verfahren wird die Forschung allmählich eine hierarchische Ordnung von immer höher organisierten

Wirkungseinheiten aufstellen können, die zu einem allmählichen, teilweisen Verständnis desjenigen Bereiches der Lebensvorgänge führen wird, der naturwissenschaftlich überhaupt erkennbar ist.

Summary

It is demonstrated that in a number of metabolic reactions intermediary reactions are coupled both as regards material and energy with the main metabolic process. In many cases energetic coupling of partial reactions is not at all clear. Our investigations on the *d*-amino-acid-oxydase demonstrated that the so-called true enzyme can, with amino-acids and proteins, yield numerous "complex-enzymes" each having a different action. These investigations have been extended to other enzyme-systems, and the conclusion was reached that simple protein-enzymes are transformed into complex-enzymes in the living-matter. It is assumed that the formation of these complex-enzymes is in principle a regulatory metabolic action. The assumption of chronological action of enzymatic processes is not satisfactory if judged from a biological point of view. It is therefore assumed that in many cases all enzymes act on the substrate simultaneously and that consequently an "enzymatic field of action" (enzymatisches Aktionsfeld) is created. If a molecule of substrate gets into such a field it is probably degraded in a direct way and not chronologically. In many cases partial enzymes and intermediary products exist only potentially and not actually.

If such a "field of action" is disturbed by experimental influences it is possible to isolate intermediary products, which under normal conditions would never be formed owing to the fact that their existence is only potential. In living matter a hierachic order is therefore assumed. Protein-enzymes, symplex-enzymes and the "field of action" form a higher level of organization and the hypothesis of DRIESCH, which governs every living system, may gradually be recognized.

¹ Protein-Synthese und Gen-Struktur: Schweiz. med. Wschr. 68, 959 (1938).

On some Problems of Alpine Tectonics

By J. CADISCH, Berne¹

1. The arc structure of the Mountain-Range

Each student of a geological map of the Alps is likely to be struck at a first glance by the subdivision of the structure into the two impressive arcs of the Western and Eastern Alps respectively. These members of the alpine structure may be considered as flow structures of the first order in the exterior crust of the Earth. Much has already been written on the possible origin of this peculiar feature. Two opinions are in diametrical opposition to each other: While the one supposes these arcs to be as such of primary origin, the other presumes that they are produced by strong deflection processes to which the originally straight zones had subsequently been subjected. A point in opposition to this view is the hardly disturbed continuation of the tectonic members from the Western

into the Eastern Alps. Had the arcs been produced by strong deflections a pronounced compression would have resulted on the concave side while intense tension would have acted on the convex side. But no such features of either type can be detected excepting perhaps the rather well marked transverse folding in the area of the Alps of Ticino (South of the St. Gotthard pass). Consequently, it would appear most plausible to assume an original arc-shaped structure from which the present-day features have gradually developed.

We now know, owing to the geophysical researches made by G. CASSINIS, M. DE PISA, E. A. VENING MEINESZ and H. P. COSTER² that the alpine structural

¹ Institute of Geology, University of Berne.

² H. P. COSTER, The Gravity Field of the Western and Central Mediterranean (Groningen 1945).

arcs are not uninterruptedly connected throughout. Thus e. g. the alpine branch extending from the Betic Cordillera to the Balearic Islands breaks off to the South and East of Sardinia and finds its continuation only again in the Western Apennine. On the other hand, crossfolding (linkage) of the structural elements can be established in the boundary region between the

platten") which having been transported over wide distances participate in the building up of the mountain range. If any elements of them may still be referred to as autochthonous this may at the best apply to the Central Masses of the Helvetic marginal zone (Aar Massif, Gothard Massif and others) and to their sedimentary cover; the roots of the nappes and certain

Scheme of the succession of nappes in the region between the Western and Eastern Alps

<i>Western Swiss Alps</i>	<i>Eastern Swiss Alps</i>		
	Oetztal-Nappe predominantly gneisses Silvretta-Nappe predominantly gneisses	Inntal-Nappe Lechtal-Nappe Allgäu-Nappe predominantly sediments	upper Eastalpine Nappes
	Scarl-Nappe (Dolomites of the Lower Engadine)		
	Umbraill-Nappe Ortler-Nappe Languard-Nappe	predominantly Campo-Nappe sediments predominantly gneisses	middle Eastalpine Nappes
Dent Blanche-Nappe s. l.	Bernina-Nappe Err-Nappe	Engadine	lower Eastalpine Nappes
	Sella-Nappe Margna-Nappe	Nappes	
Monte Rosa-Bernhard-Nappe or Mischabel-Nappe	Suretta-Nappe Tambo-Nappe		Pennine Nappes
Simplon-Nappes	Adula-Nappe Soja-Nappe Simano-Nappe Lucomagno-Nappe Leventina-Nappe		
	Helvetic Nappes Autochthonous massifs and sediments		

Western and Eastern Alps, a factor which compels us to suppose that the movements took place alternatively in both arcs. Similar conditions exist in the boundary area between the Southern Alps and the Dinarides. On the one hand, the Southern Alps are thrust southwards over the Dinarides, and on the other hand, they are folded with them in a SE-NW trend. Thus, the result in the boundary zones between the arcs of mountain systems is a crossfolding which is also accompanied by a complicated lay-out of the valleys.

2. The internal structure of the arcs

Nowadays, alpine geologists generally agree in considering the Alps to be overthrust mountains, i.e. rock complexes partly folded (recumbent folds with great amplitude) and partly unfolded ("Deck-

portions of the adjacent Southern Alps are autochthonous.

In the preceding table we merely give the succession of the tectonic units as established for the boundary area between the Western and Eastern Alps.

The correlation drawn with units of the Valesian Alps should be taken as approximate. However, the geologist was naturally forced to trace and correlate the tectonic units throughout the entire Alps. The lengthy discussions on the correlation of nappes caused those people not directly interested in the subject to consider the discussions as "geofancies," thereby often discrediting alpine investigations. Today we do no longer attach such great importance to these matters since we have recognized how much the nature of the nappes depends upon the material, the extent of their development and especially upon

their overburden. R. HELBLING¹ has shown that the existence of several plastic horizons may give rise to a large number of nappes and slices originating from one and the same Helvetic series of strata (Verrucano-Nappe—Permian Nappe, Liassic Nappe, Malm Nappe, Cretaceous Nappe, etc.).

3. The age of the Orogenesis (mountain-building)

Alpine folding set in during the Mesozoic (Liassic) and was especially accentuated during cretaceous and tertiary times. The mountainous ranges produced thereby involve large complexes of the substratum of old rocks which we have to consider as parts of earlier orogenies. Folded metamorphic beds which are older than the non-metamorphic Palaeozoic of the Eastern Alps (zone of Grauwacke), such as e.g. the thick floating masses of gneissic rocks to the West and East of the inlier (window) of the Hohe Tauern (Silvretta, Alps of Oetztal, Alps of Mur, etc.) can be considered as of possible pre-Cambrian (archaic) age. These masses are to be considered as the overthrust continuation of the Hungarian Betwixt Mountains. Also in the Aar and Gothard Massifs a very old orogenesis, probably archaic, has to be assumed.

The Caledonian (i.e. early palaeozoic) folding period could not be traced in the Alps unless the transgression of the upper Devonian (Clymenia limestone) ascertained in the Eastern Alps may be interpreted as its "echo."

On the other hand, the *Hercynian folding* period (Variscan orogenesis of the German geologists) is ascertainable throughout, two phases of it having been found in the Swiss Alps, viz. one dated as pre-Upper Carboniferous, and a Permian one which is shown by the unconformable overlap of upper Permian and Triassic.

The "alpine" folding period is above all characterized by upper cretaceous and tertiary main foldings (orogenic paroxysms). In the Eastern Alps (Hallstatt—Ischgl) Upper Cretaceous (Gosau beds) overlaps nappes which probably date from middle cretaceous time. Later on, the mountains were thrust over their own tertiary erosional products.

In the Jura Mountains older displacements, viz. Eocene and Oligocene, are to be connected with those of the Rhine Valley Graben. However, the main folding in the Jura Mountains is Pliocene.

4. Mountain-building and formation of igneous rocks

In contrast to the ideas advanced in the early time of geological research in the Alps (L. v. BUCH, B. STUDER), the opinion prevailed at the end of the last and the beginning of this century that the alpine oro-

genesis had practically nothing whatever to do with magmatic processes; to-day still other views are held.

First of all, the eruption of basic magma (ophiolites) occurs in the early stage of the orogenesis (embrionic phases, from Lias to Malm) and in the Upper Cretaceous paroxysm. Serpentine, Gabbro and Diabases intruded into the fold-structure. The "Diabases" correspond as regards their composition with the Spilites of anglosaxon nomenclature, their albites are, however, of primary origin and could, according to H. GRUNAU, be termed albite-basalts.

Secondary albitization plays an important part in the metamorphic series of the Pennine Nappes (Valais, Grisons). P. BEARTH and W. NABHOLZ assume that this albitization took place simultaneously with the ophiolithization. The strong albitization in the Tauern (Eastern Alps), where original calcareous slates consist of up to 80 and 90% of albite, appears, according to H. P. CORNELIUS¹, to have taken place only during a later phase of mountain-building.

In contrast to the basic rocks (ophiolites) the thick masses of granite and tonalite intruded the alpine structure only during the final stage of its upheaval, or even afterwards. The more important occurrences are: Biella and Traversella (Piedmont), Bergell = Valle Bregaglia (Switzerland—Lombardia), Adamello (Lombardia—Alto Adige), Kreuzberg = Monte Croce and Iffinger = Monte Ivigna near Meran, Massif of Brixen = Bressanone (Alto Adige), Riesenferner South of the inlier (window) of the Hohe Tauern, Eisenkappel in Carnia. These masses of granite and tonalite lie on the one hand in the region of the roots of the nappes or in their vicinity, and on the other hand in a zone which stretches right across the Alps from the Colli Euganei near Padova to the extinct Kaiserstuhl volcano in the Rhine Valley Graben.

Various authors considered the rising of granitic magmas at a later stage of alpine folding as a process of granitization; they spoke of the forming of migmatites supposed to be in connection with the metamorphosis (injection) of those portions of the nappes near their root. To some degree this view was confirmed by the discovery by L. KÖLBL² who in 1932 found that the frame of the window of the Hohe Tauern in the Valley of Habach (Salzburg province) shows signs of melting by the "Central gneis" of the Hochvenediger group. H. P. CORNELIUS held similar views with regard to the granite of Monte Rosa. P. BEARTH³ recently found out that the granite of Monte Rosa (East of Zermatt) had pierced through gneisses which previously, during the folding up of the Alps, had been

¹ H. P. CORNELIUS und E. CLAR, Geologie des Großglocknergebietes, I. Teil, Abh. Zweigstelle f. Bodenforschung, 25, 1 (Wien 1939).

² L. KÖLBL, Sitzungsber. Akad. d. Wiss., Wien, Math.-nat. Kl. I, 141, (1932).

³ P. BEARTH, Über spätalpine granitische Intrusionen in der Monte-Rosa-Decke, Schweiz. min.-petrogr. Mitt. 25 (Zürich 1945).

¹ R. HELBLING, Zur Tektonik des St. Galler Oberlandes und der Glarner Alpen, Beitr. Geol. Karte d. Schweiz, NF 76 (1938).

metamorphosed, crevassed and foliated (cleaved). The question now arises whether further masses of granite formerly designated as of Palaeozoic age have now to be considered as migmatites. Since mesozoic sediments are only pierced by granites of the root zone, but not by the central granite bodies, evidence for their younger age could only be supplied by means of detailed tectonical analyses.

Various authors recently tried to consider the orogenesis in its relation to and dependence on processes at greater depths. In 1942, S. v. BUBNOFF¹ wrote on the relation between orogenesis and magmatic activities, and on the transportation of displaced masses and magmatic currents. According to him, alpine structures would comprise several layers. Below the unaltered arch of the nappes there would be a layer

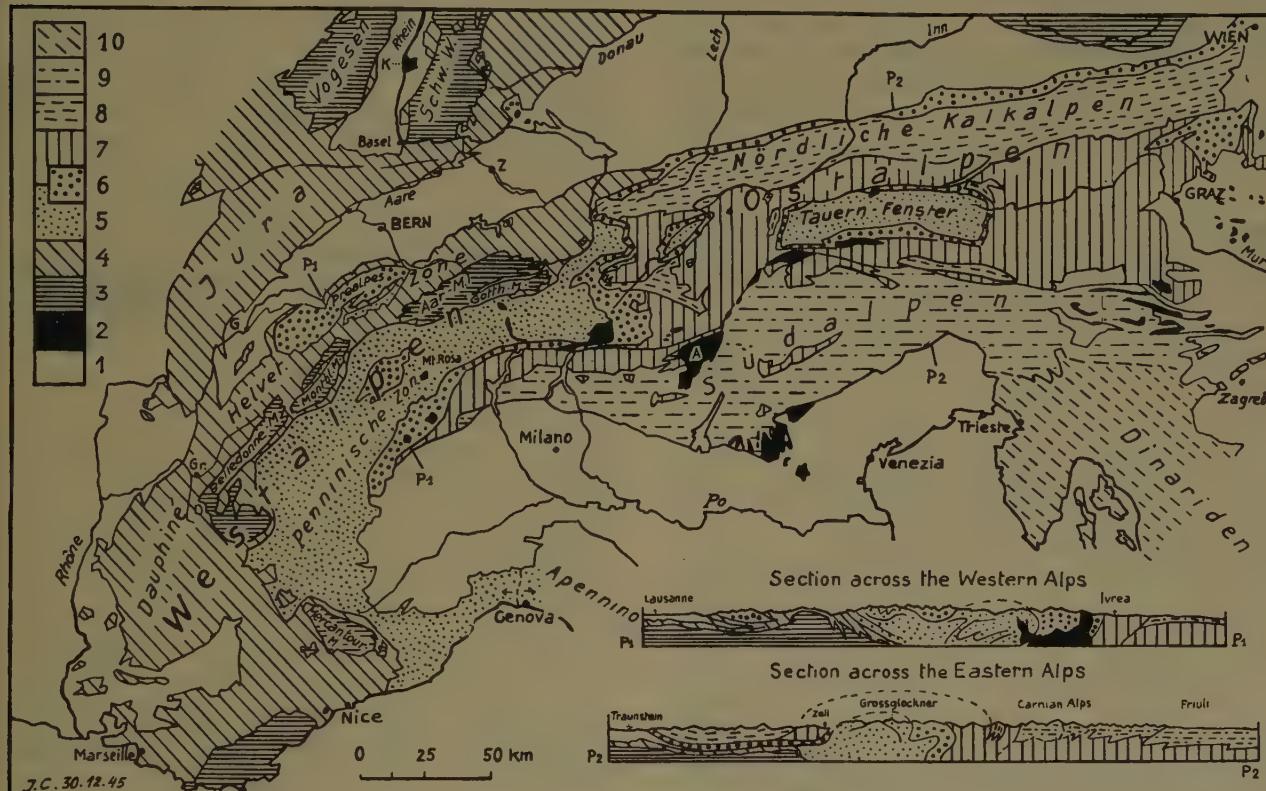


Fig. 1. Tectonic sketch map of the Alps. 1. Tertiary and quaternary formations of Forelands and Basins. 2. Tertiary and quaternary igneous rocks. 3. Autochthonous Massifs and Horsts. 4. Sediments of the Basins, of the Jura Mountains and of the Helvetic zone, predominantly mesozoic. 5. Pennine Nappes. 6. Upper Pennine and infra-Eastalpine Nappes. 7. Crystalline base and early palaeozoic rocks of the Eastern and Southern Alps. 8. East-alpine sediments. 9. Southalpine sediments. 10. Dinaric sediments.

5. On some newer hypotheses of mountain-building

Two types of hypotheses will hereafter be briefly discussed: firstly those concerning the structure of the Earth's crust in general and as such applying also to mountain formation, and secondly those proposed by alpine geologists as based upon field observations. The latter views will interest us more closely.

W. J. BUCHER¹ supports the theory that periods of mountain formation coincide with periods of general regressions of the oceans, periods of orogenetic inactivity being also periods of transgression. According to this author, deep sea troughs with their linear arrangement i.e. the large geosynclines, originate during anorogenic phases, while the folding up of the mountain ranges takes place during orogenic phases of a diastrophic cycle.

¹ W. H. BUCHER, The Mountain-Building Cycle, Transactions of 1940 of the American Geophysical Union.

affected by metamorphism and granitization, and at still greater depth a zone of pronounced flow movements. Deep down material is flowing off, and in the roof of the "swallowing zone," rocks are accumulated.

A. RITTMANN² supporting A. HOLMES to some degree, tried to explain mountain building as resulting from thermal convection. A strongly marked horizontal fall in temperature is thought to prevail from oceanic regions towards the continents thereby producing a flowing movement in the direction of and extending underneath the continent. In the marginal areas of the continent this flowing movement becomes so strong that as a result of tension a geosyncline will originate. The continuous tension creates fissures through which

¹ S. v. BUBNOFF, Schollentransport und magmatische Strömung, Abh. preuß. Ak. d. Wiss., Math.-naturw. Kl. 18 (Berlin 1942).

² A. RITTMANN, Zur Thermodynamik der Orogenese, Geol. Rundschau 33 (1942).

magma reaches the surface. Simultaneously, the Sima substratum cools down and consequently sinks deeper. Masses of Sial dragged down with it are now subject to pronounced heat; they become specifically lighter. Thence an ascending movement sets in finally resulting in lifting up the geosynclinal masses to form the mountain-ranges.

With this hypothesis A. RITTMANN to some degree shares the views held by O. AMPFERER^{1,2} who, on the basis of field observations extending over many years, expressed his theory for the first time in 1906. According to this author's theory of understreaming ("Unterströmungs-Theorie"), formerly known as the theory of swallowing ("Verschluckungs-Theorie"),

wrapped in. Therefore any description of large scale sliding processes is merely a matter of conjecture.

AMPFERER also strongly emphasized the fact that the alpine nappes were moved over an erosional landscape (relief-overthrust), an observation made earlier by ARN. HEIM. According to AMPFERER, also subsequent overthrusting from East to West, i.e. at right angles to the normal alpine direction of movement, had ensued as relief-overthrust (Rätikon Mountains, Keschgroup).

AMPFERER'S ideas did not meet with approval amongst Swiss geologists. Admittedly H. SCHARDT (1893) and M. LUGEON (1896) had originally ascribed a great part to sliding by gravity. While H. SCHARDT (as reported by his assistant Dr. H. SUTER) maintained his opinion,

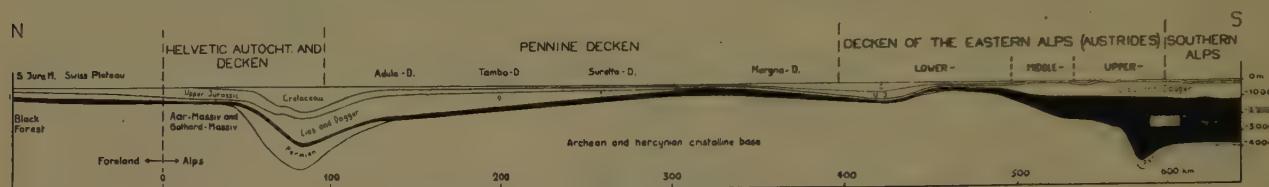


Fig. 2. Section across the original alpine sedimentary region, constructed by means of unrolling the nappes and restoring the original sequence.

folding of a relatively wide zone of the Earth's crust is only possible if simultaneously its substratum is sinking and flowing off. The sinking masses are partly replaced by ascending liquid magma.

In his cross section through the Swiss Alps, AMPFERER groups the single structural elements as follows: 1. The Northern marginal zone of the Helvetic Massifs and Sediments (autochthonous) form, together with the Helvetic Nappes, a slab acting as an isolator against the depth. 2. The "Klippen" nappes (Klippe = nappe-outlier) of the Prealps (Western Alps) and the nappes of the Northern calcareous Alps are described as pushed out excess building material. 3. The Pennine Nappes with their gneiss cores build up the central depression zone. 4. The Southern marginal zone with the granitic intrusive masses is termed as young melting zone. Zones 3 and 4 are "open to the influence from the depth."

From the beginning, O. AMPFERER has considered the sliding of superficial groups of strata as a phenomenon associated with the sinking processes. The large Glarus-Nappe (ref. 6, p. 237) was regarded as a sliding nappe (nappe de glissement) and the frontal folds of the Helvetic Nappes of Eastern Switzerland termed as frontal involutions (Einrollungen).

A check on these hypotheses shows that it is a very difficult task to provide any proof of the existence of such pronounced slide-tectonics. Exclusive gravity effects do not come into consideration where the nappes met with resistance and were steeply tilted up or

M. LUGEON together with E. ARGAND pleaded for decades for the existence of pure and simple thrust tectonics in the sense of E. DE BEAUMONT.

In 1940 M. LUGEON¹ returned to his earlier interpretation. He described the displacement of the "klippen" nappes as sliding by gravity just as E. GAGNEBIN², A. LOMBARD and D. SCHNEEGANS had done. The primary cause of this process was sought in the continental drift, i.e. the slide-tectonics were subordinated to the same mechanism which E. ARGAND had applied in his vice-theory (Schraubstock-Theorie).

In contrast to the hypothesis of sliding which is difficult to control, AMPFERER'S theory of swallowing may to a certain degree be checked and, as we believe, accepted. We had tried to check this theory in 1934³ when we undertook to unroll the alpine nappes, and attempted to reconstruct their position in the original sedimentary basin. In carefully measuring out with the curve meter all the nappes in the boundary area between the Western and Eastern Alps, we arrive at an original width of about 630 km for the strip of the Earth's crust that had developed into the orogeny. The present-day width of the mountains is 150 km. Thus a compression has taken place from 100% to 24%. Now, since on the one hand in the Northern marginal zone (Aar Massif) the palaeozoic, mesozoic and tertiary sediments are in direct connection with the me-

¹ M. LUGEON et E. GAGNEBIN, Observations et vues nouvelles sur la géologie des Préalpes romandes, Bull. Lab. Géol. etc., Université Lausanne, No 72 (1941).

² E. GAGNEBIN, Quelques problèmes de la tectonique d'écoulement en Suisse orientale, Bull. Lab. Géol. etc. Université Lausanne, No 80 (1945).

³ J. CADISCH, Geologie der Schweizer Alpen (Zürich 1934).

¹ O. AMPFERER, Grundlagen und Aussagen der geologischen Unterströmungslehre, "Natur und Volk", 69 (Frankfurt a. M. 1939).

² O. AMPFERER, Über die Bedeutung von Gleitvorgängen für den Bau der Alpen. Sitzungsber. Ak. d. Wiss., Wien, Abt. I, 151 (1942).

tamorphic substratum of old rocks (gneiss, granite and others), and on the other hand the same connection exists in the region South of the Alps (Lugano—Bergamasca), it has to be assumed that the basement rock must have suffered the same compression. This, however, is only possible by its *sinking* to the depth. This conception of mountain formation coincides to a wide extent with the hypotheses of A. C. LAWSON (1927) and W. BUCHER¹ (p. 211/12).

The difficulties in the interpretation increase if we visualize the Jura Mountains exclusively. A. BUXTORF by his investigations confirmed the views of ED. REYER who on the basis of purely theoretical considerations had presumed that the Jura sediments had been folded up above a basal sliding plane, and he recognized the triassic anhydrite group as the lubricant. According to this author, the folding in the Jura Mountains has been caused by a pushing action exerted by the Alps.

In 1934 and 1942 the writer^{2,3} pointed out some difficulties with which he was faced on considering this interpretation. In the Central Jura the compression reduced the deposition areas to about 75%, in the Eastern Jura, due to overthrusting, the narrowing increased to 62%. The corresponding absolute measurements amount to 10.2 and 6.6 km respectively. If the hitherto prevailing conception is adhered to a hiatus of corresponding width should exist in the South side of the Jura arc, i.e. the tertiary formations of the Molasse should have overridden this hiatus. If this solution is not acceptable — it is not a probable solution — there remains only one possibility: the substratum of the Folded Jura, granites and gneisses, Permian and Buntsandstein has been reduced in tangential direction by approximately the same amount as were the younger sediments.

As in the Alps, sliding tectonics were recently thought to be also detectable in the Jura Mountains. Against this hypothesis there is the fact that a sliding plane sloping towards the Paris basin could not be observed anywhere. The surface of the basement dips towards the concave side of the Jura arc; moreover, as shown by recent borings (Salins, Baumes-les-Messieurs) the surface of the basement does not form a plain surface at all. M. LUGEON⁴ therefore assumed that the Jura Mountains were folded by pressure action exerted by the alpine sliding nappes. Therefore, due to gravity effects a mass displacement would have taken place away from the Alps. This conception has recently been accepted by D. AUBERT⁵ who examined the region

¹ W. H. BUCHER, The deformation of the earth's crust (Princeton Univ. Press 1933).

² J. CADISCH, Geologie der Schweizer Alpen (Zürich 1934).

³ J. CADISCH, Die Entstehung der Alpen im Lichte der neuen Forschung, Verh. Naturf. Ges. Basel, 54 (1942).

⁴ M. LUGEON, Une hypothèse sur l'origine du Jura, Bull. Lab. Géol. Université Lausanne, No 73 (1941).

⁵ D. AUBERT, Le Jura et la tectonique d'écoulement, Bull. Lab. Géol. etc. Université Lausanne, No 83 (1945).

of the Dent du Vaulion (Swiss Jura Mountains). Furthermore, he arrived at the conclusion that the anhydrite group had acted as lubricating horizon only between the superficial folding action and the underlying imbricated structure. Consequently, a similar layer-structure would be present here as had repeatedly been observed in the Alps. We wish only to refer to the corresponding part played by the plastic Raibler beds (Carnian, Trias) of the Swiss National Park separating an upper structure comprising limestone and Dolomitic material from a lower structure built up by triassic quartzite and -sandstone, Permian, and older gneisses. In contrast to conditions in the Jura Mountains, both layers are well exposed in the Alps due to deep reaching erosion.

The example of a case of sliding by gravity mentioned by D. AUBERT applies to a recumbent fold which slid down into the Vallorbe syncline without influencing in any way the obstacle of the Mont d'Orzeires. It is question here of a secondary tectonical phenomenon which is hardly observable in the section 1:100 000.

Summarizing, we consider that the building plan of the alpine mountains has to be brought into relation with the tectonics at depth of its substratum. The sinking of voluminous masses is an ascertainable process and the subsequence of the sinking is the flowing off of large tracts.

We know of no reliable evidence that would prove the forming of whole mountain-ranges or large portions thereof by means of sliding by gravity. Some importance may be ascribed to gravity in connection with the formation of mountains on the surface, but it is doubtlessly always associated with other influences. Among such influences one must consider cosmic effects (westward drifting, drifting away from the poles), thermal and radioactive processes, and magmatic differentiation. It will be the task of the geophysicists to evaluate the participation of the various causes; the geologist has, for the time being, to consider them in their total effect.

Zusammenfassung

Der vorliegende Aufsatz vermittelt zunächst einen Überblick über den alpinen Bauplan. Anschließend gelangen einige Probleme der Gebirgsbildung zur Besprechung. Die Beziehungen zwischen Plutonismus und Vulkanismus einerseits und Orogenese andererseits werden kurz gestreift. Der Autor versucht mittels Abwicklung des alpinen Deckenbaues, das heißt Zurückversetzung der Schubmassen in die ursprünglichen Sedimentationsräume, nachzuweisen, daß während der Auffaltung des Kettengebirges eine weitgehende Versenkung von dessen Unterlage erfolgte. Wahrscheinliche Folge dieser «Verschluckung» (O. AMPFERER) ist die seitliche Verdrängung magmatischen Materials. Erfuhren diese primären Vorgänge bis dahin zu wenig Beachtung, so wurde den Schweregewichtsleitungen von verschiedenen Autoren in letzter Zeit zu große Bedeutung beigemessen.

Vorläufige Mitteilungen - Communications provisoires Comunicazioni provvisorie - Preliminary reports

Für die vorläufigen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Per i comunicati provvisori è responsabile solo l'autore. — The Editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

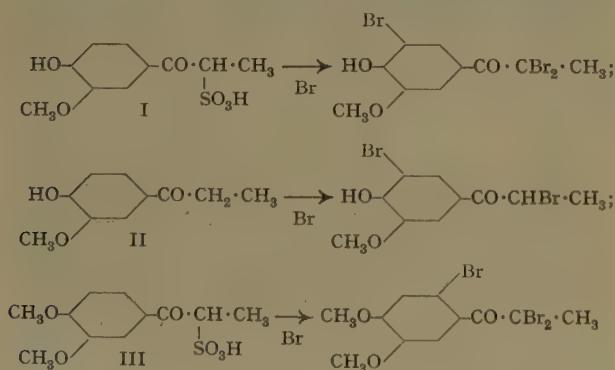
Über die Bromierung der Ligninsulfosäure und deren Modellsubstanzen

Nach den bisherigen Untersuchungen an der Ligninsulfosäure handelt es sich dabei um fettaromatische Sulfosäuren, bei welchen die Sulfogruppe in der Seitenkette von Phenylpropanderivaten steht. Da sowohl die Synthese als auch die Reaktionsweise solcher Körper weitgehend unbekannt waren, wurde in den letzten Jahren eine große Zahl von Modellsubstanzen hergestellt, ihre Konstitution festgelegt und die wichtigsten Reaktionen geprüft¹.

Über die Halogenierung der Ligninsulfosäure ist bis jetzt sehr wenig bekannt, obgleich die Halogenierungs-, insbesondere die Chlorierungsprodukte technische Verwendung gefunden haben. Über die wissenschaftliche Seite dieses Problems ist die Literatur noch spärlicher, da man sich meist mit analytischen Untersuchungen begnügte².

In der vorliegenden Arbeit haben wir sowohl in früher dargestellten synthetischen Modellsulfosäuren wie auch in Ligninsulfosäure selbst Brom einzuführen versucht. Wir hofften, aus solchen Versuchen wertvolle Rückschlüsse über das Verknüpfungsprinzip und auch über die Stellung der Sulfogruppe zu erhalten.

Propioguajakon- α -sulfonsaures Natrium (I) ergab in siedendem Chloroform mit überschüssigem Brom unter vollständiger Abspaltung der Sulfogruppe 5-Brom- α - α' -Dibrompropioguajakon in guter Ausbeute. Die Stellung der Halogenatome wurde durch Abbau und Diketonbildung festgelegt. Die analoge Bromierung von Propioguajakon (II) ergab 5-Brom- α -Brompropioguajakon. Ist die paraständige Phenolgruppe veräthert, so tritt das Brom in 6-Stellung in den Kern. Es bildet sich so aus Propioveratron- α -sulfonsaurem Natrium (III) das 6-Brom- α - α' -dibrompropioveratron.



¹ A. V. WACEK, K. KRATZL und A. v. BÉZARD, Berichte 75, 1348 (1942); A. V. WACEK und K. KRATZL, Zellulosechemie 20, 108 (1942); K. KRATZL, Berichte 76, 895 (1943); A. V. WACEK und K. KRATZL, Berichte 76, 981 (1943), Berichte 76, 1209 (1943), Berichte 77, 519 (1944); A. V. WACEK, Berichte 77, 85 (1944); K. KRATZL, Berichte 77, 717 (1944); K. KRATZL und H. DÄUBNER, Berichte 77, 516 (1944).

² A. W. KARATEJEW, Ж 13, 751 (1940), C 1940, II, 2617; vgl. dazu E. HÄGGGLUND, Holzchemie, S. 178, 179, 201 (Akad. Verl. GmbH., Leipzig 1939).

Ist der Kern nicht substituiert, tritt, wie die Bromierung von phenylazeton- α -sulfosaurem Natrium und zimtaldehydhydro sulfosaurem Barium zeigte, kein Halogen in den Kern.

Ligninsulfosaures Natrium, dargestellt durch Cholinfällung aus Sulfitschlempe, wurde bei analoger Bromierung zur Hälfte in Chloroform löslich, wobei sich in diesem Anteil die Sulfogruppen abgespalten haben. Diese Substanz lässt sich in einen sauren, phenolischen und neutralen Anteil zerlegen. Der neutrale besteht größtenteils aus Bromoform. Der Nachweis von größeren Mengen Bromoform deutet auf eine tiefgreifende Veränderung im Ligninsulfosäuremolekül hin. Der saure Anteil ist teilweise kristallin. Der in Chloroform nicht lösliche Anteil, der wahrscheinlich eine bromierte Sulfosäure darstellt, ergab beim oxydativen Abbau gut kristallisierbare Substanzen, die vermutlich ein Gemisch verschiedener bromierter Vanilline darstellen, welche sich ein Trennverfahren in Ausarbeitung befindet.

KARL KRATZL und CHRISTL BLECKMANN

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien (Organische Abteilung und Abteilung für Chemie des Holzes), den 17. Oktober 1945.

Summary

Synthetic Na-propioguajacon- α -sulfonate loses its sulfo-group when treated with an excess of bromine. Ligninsulfonic acid loses only 50% of its sulphur, a brominated ligninsulfonic acid being probably formed as a by-product.

Zur Frage des Angriffspunktes des Thiouracil

Versuche an Xenopusrarven

1. Mitteilung

Nach HUGHES und ASTWOOD¹ verhindern die neuerdings zur Behandlung der Thyreotoxikose verwendeten Stoffe Thiouracil und Thioharnstoff die Metamorphose von Kaulquappen. Nach Versuchen an Ratten von ASTWOOD² und Mitarbeitern haben diese Stoffe ihren Angriffspunkt in der Schilddrüse. Sie und ähnliche Verbindungen sollen die Synthese des wirksamen Schilddrüsenhormons stören bzw. verunmöglichen. Der daraus resultierende Schilddrüsenhormonmangel veranlaßt die Hypophyse zur vermehrten Ausschüttung von thyreotropem Hormon. Dadurch kommt es zur Hyperplasie der Schilddrüse, ohne daß daraus eine Hormonfunktion resultiert. Neuerdings fand ABELIN³ einen andern Wirkungsmechanismus. Seine an Ratten durchgeföhrten Untersuchungen machen einen peripheren Angriffspunkt wahrscheinlich (Thiouracil-Thyroxin).

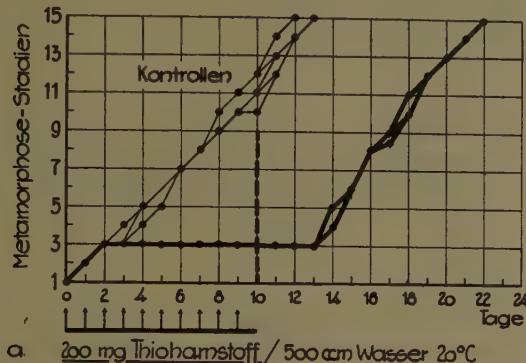
¹ A. M. HUGHES und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 34, 138 (1944).

² E. B. ASTWOOD, J. SULLIVAN, ADELE BISSELL und R. TYSLOWITZ, Endocrinology 32, 210 (1943).

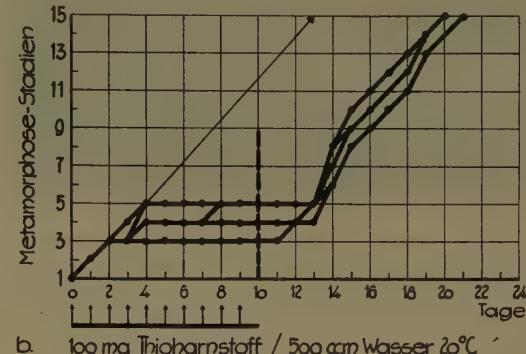
³ I. ABELIN, Helv. physiol. acta 3, C 31 (1945).

Die Frage des Angriffsmechanismus der Thiouracile gegenüber der des Thyroxineffekts scheint am sichersten abzuklären durch Vergleich der Wirkung von Thyroxin allein und von Thyroxin + Thiouracil am thyreoidektomierten, hypophysektomierten Tier. Bei Larven von *Xenopus laevis* ist die Ektomie von Hypophyse und Schilddrüse besonders einfach auszuführen und die Thyroxinwirkung am Verlaufe der Metamor-

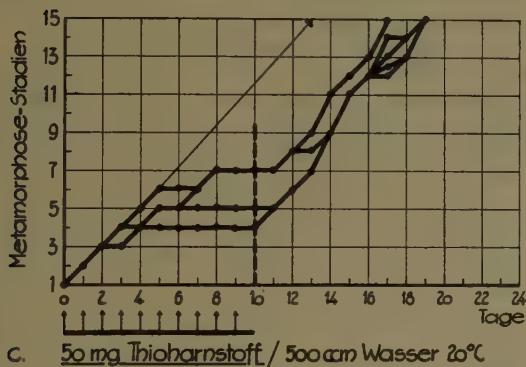
phoseprozesse äußerlich feststellbar. Diese Tiere bieten somit günstige Voraussetzungen, den Mechanismus der Thiouracil- bzw. Thioharnstoffwirkung weiter abzuklären. Im folgenden sind die Experimente und die Ergebnisse kurz mitgeteilt.



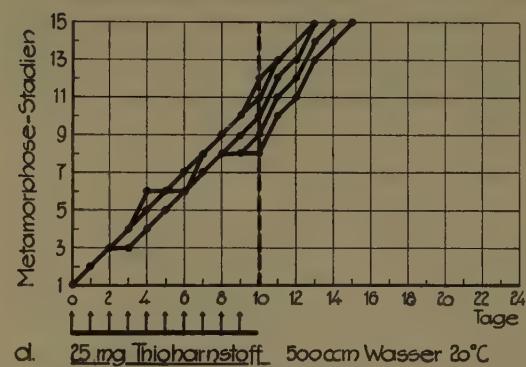
a. 200 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C



b. 100 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C



c. 50 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C



d. 25 mg Thioharnstoff / 500 cm³ Wasser 20°C

Fig. 1. Beeinflussung des Metamorphoseverlaufs von *Xenopus*-Larven durch Thioharnstoff (Behandlungsbeginn: Metamorphosestadium 1, Behandlungsdauer 10 Tage, Individualkurven von je 6 Larven).

a) 200 mg; b) 100 mg; c) 50 mg; d) 25 mg in 500 cm³ Wasser von 20° C; täglicher Wasserwechsel.

phoseprozesse äußerlich feststellbar. Diese Tiere bieten somit günstige Voraussetzungen, den Mechanismus der Thiouracil- bzw. Thioharnstoffwirkung weiter abzuklären. Im folgenden sind die Experimente und die Ergebnisse kurz mitgeteilt.

1. Thiouracil und Thioharnstoff vermögen die Metamorphoseprozesse bereits frühzeitig zum Stillstand zu bringen, wenn sie von Stadium 1 an (Metamorphosestadien siehe¹) auf *Xenopus*-Larven einwirken. In Fig. 1 ist der Metamorphoseverlauf von je 6 Larven dargestellt, beeinflußt von Stadium 1 an mit verschiedenen Dosen Thioharnstoff in 500 cm³ Wasser von 20° C. Mit 200 mg (Fig. 1a) wird der Stillstand der Metamorphoseprozesse auf Stadium 3 erzielt, und bereits mit 25 mg (Fig. 1d) bleiben die Metamorphoseprozesse fast unbeeinflußt. Mit 200 mg Thioharnstoff sind nach 24stündiger Einwirkungszeit im Epithel der Schilddrüsenfollikel charakteristische Störungen zu erkennen, und nach 8–10 Tagen Einwirkungszeit sind die Follikel fast vollständig frei von färbbarem Kolloid. Auf Grund des sehr raschen Stillstandes der Metamorphoseprozesse ist es wahrscheinlich, daß das in den Follikeln gespeicherte Kolloid nicht zur Wirkung kommt. *Im Hypophysenvorderlappen treten in den*

Larven, die von Stadium 1 an mehrere Wochen unter dem Einfluß von Thioharnstoff waren (1 g/2,5 l Wasser) und gefüttert wurden, entwickelten sich zu larvalen Riesenformen, sie zeigen eine ausgesprochene «Kropfbildung» (Fig. 2).



Fig. 2. Riesen-Xenopus-Larve mit «Schilddrüsenkropf», hervorgerufen durch Einwirkung von Thioharnstoff (1 g/2,5 l Wasser von 20° C) von Stadium 1 an. Behandlungsdauer 126 Tage. Larvenlänge 81,5 mm, Larvenlänge auf Stadium 1 57 mm.

2. Thioharnstoff bzw. Thiouracil in den oben angegebenen Dosen ergeben keine Hyperplasie der Schilddrüse bei hypophysektomierten Larven (Fig. 3). Die Schilddrüsenstruktur entspricht derjenigen unbehandelter hypophysenloser Larven.

¹ P. GASCHE, Helv. physiol. acta 2, 607 (1944).

3. Thioharnstoff und Thiouracil zeigen keinen Hemmeffekt gegenüber der Thyroxinwirkung. Xenopuslarven wurden kurz vor Stadium 1 Hypophyse und Schilddrüse ektomiert und die Metamorphose durch eine solche Thyroxindosis ausgelöst, die ungefähr das Umwandlungsstempo normaler Larven ergab. Je 12 Larven er-

weeks may lead to goitre. In the pituitary anterior lobe, on the other hand, the same characteristic changes take place in the basophilic cells as after thyroidectomy. The thyroid structure of hypophysectomised tadpoles corresponds to that of untreated hypophysectomised animals. Thiourea and thiouracil do not inhibit the thyroxine effect on thyroidectomised and hypophysectomised tadpoles. These findings indicate that the point of attack of thiouracil and thiourea lies in the follicular epithelium of the thyroid, and thus support Astwood's hypothesis.



Fig. 3. Riesenxenopuslarve hypophysektomiert auf Stadium 1. Trotz Einwirkung von Thioharnstoff (1 g/2,5 l Wasser 20°C) während 126 Tagen keine Kropfbildung. Larvenlänge 67,5 mm, Larvenlänge bei Hypophysektomie 57 mm.

hielten täglich 10 γ Thyroxin in 500 cm³ Wasser von 20°C bzw. 10 γ Thyroxin + 200 mg Thioharnstoff. Wie aus Fig. 4 hervorgeht, ist der Verlauf und das Tempo der Metamorphoseprozesse in beiden Gruppen identisch und somit keine direkte Beeinflussung des Thyroxins durch Thioharnstoff nachweisbar.

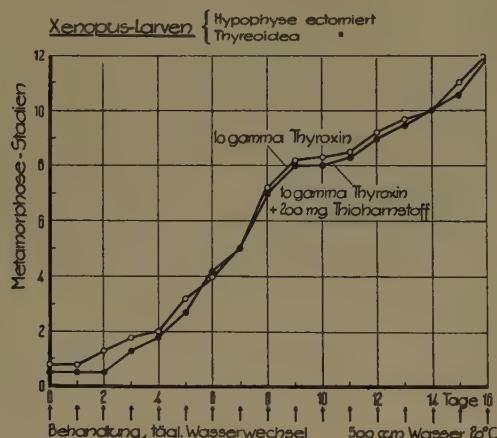


Fig. 4. Metamorphoseverlauf von Xenopuslarven, denen Hypophyse und Schilddrüse ektomiert wurden und die täglich mit 10 γ Thyroxin bzw. 10 γ Thyroxin + 200 mg Thioharnstoff in 500 cm³ Wasser von 20°C künstlich zur Umwandlung gebracht wurden.

Auf Grund dieser Befunde scheint der direkte Angriffspunkt von Thiouracil und Thioharnstoff im Follikelepithel der Schilddrüse am wahrscheinlichsten und somit Astwoods Hypothese richtig zu sein.

PAUL GASCHE

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 20. November 1945.

Summary

The mechanism of action of thiouracil and thiourea was investigated on Xenopus tadpoles. Both substances are able to stop metamorphic changes if administered early enough. Characteristic disturbances occur in the epithelium of the thyroid follicles after only 24 hours. The action of these substances over a period of several

Wirksamkeit schilddrüsenhemmender Stoffe auf die Xenopusmetamorphose

2. Mitteilung

Die Wirksamkeit von Thiouracil und Thioharnstoff bei Amphibien (HUGHES und ASTWOOD¹) bestätigten wir an Xenopuslarven (siehe 1. Mitteilung), und wir konnten zeigen, daß der Wirkungsmechanismus dieser Stoffe der gleiche zu sein scheint wie beim Warmblüter. ASTWOOD² prüfte über 100 Verbindungen an juvenilen Ratten. Die zu prüfenden Substanzen wurde mit dem Futter vermischt oder ins Trinkwasser gegeben. Wirksam erwiesen sich Thioharnstoffderivate und gewisse Anilinderivate. Wirksamer als Thioharnstoff ist nach ASTWOOD 2-Thiouracil, 5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäure³, Diäthylthioharnstoff und 5-Benzal-2-thiohydantoin.

Es stellte sich nun die theoretisch wichtige Frage, ob alle wirksamen Verbindungen bei beiden Tierarten gleich wirksam sind oder nicht. Mehrere der von ASTWOOD untersuchten sowie andere Substanzen wurden von uns auf ihre Wirksamkeit bei Xenopus geprüft; Einwirkung der Substanzen ab Metamorphosestadium 1⁴ während zehn Tagen. Die Kurvenschar in Fig. 1 zeigt die Unterschiede der Wirksamkeit ausgewählter Substanzen bei Xenopus. Die Kurven geben an, in welchem Stadium sich die Larven bei den verschiedenen Konzentrationen der Präparate am 11. Tage (Behandlungsabschluß) befanden. Unbehandelte Kontrollen haben zu diesem Zeitpunkt Stadium 11 erreicht. Aus dieser Darstellung ist die Grenze des unwirksamen und des beginnenden maximal wirksamen Konzentrationsbereiches ersichtlich. Diejenigen dieser Verbindungen, die bei der Ratte als wirksam befunden wurden, erwiesen sich mit wenigen Ausnahmen (zum Beispiel p-Aminobenzoësäure) an Xenopus ebenfalls als wirksam. Andererseits waren einige an der Ratte nicht wirksame Substanzen (zum Beispiel Ammoniumrhodanid, Thioazetamid) in unserem Test wirksam. Die bei der Ratte wirksamsten Präparate 2-Thiouracil (8)⁵ und 2-Thio-4-methyluracil (9) entfalten jedoch erst im Bereich von 50–200 mg eine deutliche Wirkung. Sie sind in den stärkeren Konzentrationen nicht vollständig löslich. Thioharnstoff (7) – in allen Konzentrationen gelöst – ist etwas besser wirksam, aber es sind immer noch 25–100 mg erforderlich. Mehrere der von ASTWOOD als nicht besonders wirksam oder sogar als unwirksam

¹ A. M. HUGHES und E. B. ASTWOOD, Endocrinology 34, 138 (1944).

² E. B. ASTWOOD, J. Pharm. a. exp. Ther. 78, 79, (1943).

³ E. B. ASTWOOD, ADELE BISSELL und A. M. HUGHES, Endocrinology 34, 72 (1944).

⁴ P. GASCHE, Helv. physiol. acta 2, 607 (1944).

⁵ Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf die Abbildung.

befundenen Verbindungen erwiesen sich bei Xenopus als besonders gut wirksam. N-Allylthioharnstoff (4) ist etwa 10–20mal und der von uns eingehend untersuchte N-Benzoylthioharnstoff (1) bis 200mal wirksamer als Thioharnstoff bzw. 2-Thiouracil. Im Rattenversuch zeigten diese beiden Substanzen keine überragende Wirkung. Ammoniumrhodanid (2) und Thioacetamid (3), die von Astwood als unwirksam befunden wurden, ergaben bei uns sogar eine bessere Wirksamkeit als das bei der Ratte wirksame Kaliumrhodanid (6).

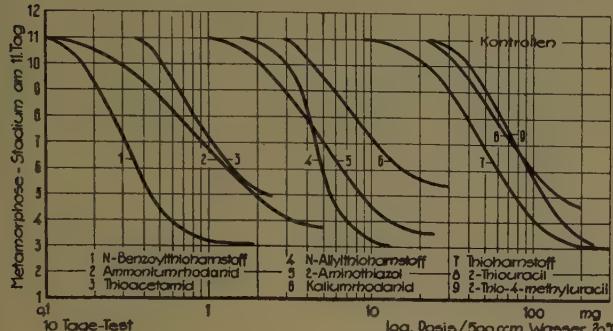


Fig. 1. Wirkungskurven ausgewählter schilddrüsengemmender Substanzen im Xenopusmetamorphose-Test.

Es fragt sich nun, worauf diese großen Unterschiede der Wirksamkeit bei Ratte und Xenopus zurückzuführen sind. Ein sicheres Urteil in dieser Richtung kann nur bei Kenntnis des Konzentrationsverlaufes der wirkenden Substanz im tierischen Organismus gegeben werden. Im Xenopustest werden die Substanzen ins Wasser gegeben. Die Konzentration darf also während der ganzen Behandlungsdauer, vorausgesetzt, daß ein Stoff im Wasser nicht schnell zerstört wird, als konstant angenommen werden. Bei der Ratte wird dagegen die zu prüfende Substanz je nach Freß- bzw. Trinklust in verschiedener Menge und nach größeren oder kleineren Zeitintervallen aufgenommen, so daß an und für sich wirksame Substanzen bei diesem Applikationsmodus keine Wirkung haben können oder nur bei relativ hoher Dosierung. Wir möchten diesen Unterschied der Applikation nicht als allein ausschlaggebend für die verschiedene Wirksamkeit ansehen; unterschiedliche Resorption, Zerstörung, Umwandlung, Ausscheidung und tierspezifische Empfindlichkeit müssen als weitere Faktoren in Betracht gezogen werden. Gewisse Unterschiede können sich auch auf Grund verschiedener Beurteilung des Effektes ergeben. Von Astwood werden die Vergrößerung und die histologische Struktur der Schilddrüse zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen. Substanzen, die nur eine Hyperplasie der Schilddrüse, nicht aber eine Abnahme der Produktion von Schilddrüsenhormon bewirken, werden nach diesen Kriterien fälschlicherweise als wirksam befunden. Solche Stoffe ergeben in unserem Test keine Wirkung, da nur die von der Norm abweichende Menge des von der Schilddrüse abgegebenen Schilddrüsenhormons den Metamorphoseverlauf verändert. Selbstverständlich wirken hier auch Substanzen, die direkt das Schilddrüsenhormon oder dessen Reaktionssystem beeinflussen können.

Die vorstehenden experimentellen Ergebnisse bei Xenopus, besonders daß gewisse Substanzen 100 bis 200mal wirksamer sind als Thioharnstoff bzw. 2-Thiouracil, lassen annehmen, daß auch beim Warmblüter wesentlich wirksamere Verbindungen gefunden

werden können als das gegenwärtig bei Hyperthyreosen verwendete Thiouracil.

Eine ausführliche Publikation wird andernorts erscheinen.

PAUL GASCHE und JEAN DRUEY

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 20. November 1945.

Summary

A number of the compounds which had been shown by ASTWOOD, in experiments on the rat, to have an action on the thyroid, were investigated for their inhibitory effect on the metamorphosis of *Xenopus*. The same compounds which had been proved to be active in the rat, were also shown, with few exceptions (e. g. p-amino-benzoic acid), to be active in *Xenopus*. On the other hand several substances which were not active in the rat (e. g. ammonium thiocyanate, thioacetamide) were active in *Xenopus*. Several of the compounds which ASTWOOD had described as not especially active or even inactive, proved to be particularly active. N-allylthiourea is about 10–20 times, and N-benzoylthiourea up to 200 times more active than thiourea or thiouracil. Ammonium thiocyanate and thioacetamide, which were found by ASTWOOD to be inactive, showed a higher activity in *Xenopus* than potassium thiocyanate, which is active in the rat. The possible reasons for these big differences in activity in the rat and in *Xenopus* are discussed.

Sterine als ionoide Systeme

Anlässlich der Ausarbeitung einer neuen Vitamin-D-Bestimmungsmethode wurde gefunden, daß die von G. WOKER und I. ANTENER¹ sowie L. EKKERT² aufgefundenen Farbringreaktionen der Sterine mit aromatischen Aldehyden und konzentrierter Schwefelsäure in bezug auf ihren Chemismus auf Karbeniumsalzbildung beruhen. Erhitzt man eine verdünnte benzolische Lösung von Vitamin D₂ und Vanillin zum Kochen, so erfolgt keinerlei Umsetzung; die Lösung bleibt farblos. Tropft man nun eine Mischung aus 70prozentiger Perchlorsäure, Eisessig und Essigsäureanhydrid in die kochende Kalziferolvanillinlösung, so färbt sich diese augenblicklich tiefblau und am Boden des Kolbens scheidet sich das Farbsalz als blauschwarzer Lack aus. Nach dem Aufarbeiten erhält man ein mikrokristallines Pulver von kupferrotem Oberflächenglanz. Smp unscharf bei 142° C unter Zersetzung. In Benzol und Petroläther schwer löslich, in Azeton und Chloroform leicht löslich mit tiefblauer Farbe, die durch Zusatz von Perchlorsäure verstärkt wird (Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten des Karbeniumperchlorats). Mit HClO₄ 70prozentig allein erhält man wenig charakteristisch gefärbte Karbeniumsalze wegen Auxochrommangel.

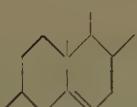
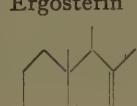
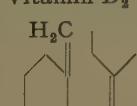
Auf die gleiche Weise gelingt es, die Farbsalze von Kalziferol mit anderen aromatischen oder heterozyklischen Aldehyden herzustellen. Desgleichen läßt sich das Kalziferol durch andere ungesättigte Sterine ersetzen. Eine Reihe dieser tiefgefärbten Farbsalze wurde isoliert.

Eine systematische Bearbeitung dieser Reaktionen zeigte, daß man die Sterine mit Doppelbindungen in

¹ G. WOKER und I. ANTENER, Helv. chim. acta 22, 47, 511, 1309 (1939).

² L. EKKERT, Pharm. Zentralh. 69, 276 (1928).

Tabelle 1
Zunahme der Positivierung →

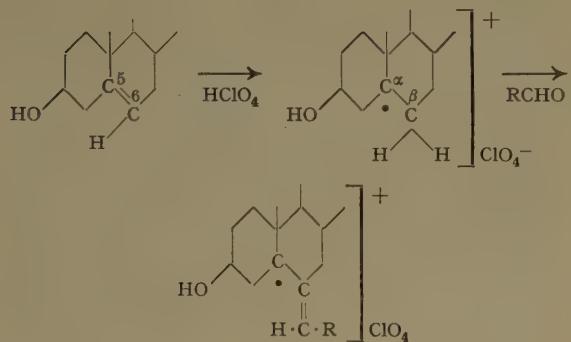
Aldehyde → ↓ Sterine	Benzaldehyd	Anisaldehyd	Vanillin	Oxynaphthaldehyd-1,4	$N(CH_3)_2C_6H_4 \cdot CHO$
Cholesterin 	+ gelb ca. 450 mμ	++ rot 510 mμ	++ rotviolett 540 mμ	++ blaugrau 600 mμ	- keine Kondens- sation unter ge- wöhnlichen Bedingungen
Ergosterin 	++ gelb 450 mμ	++ braunrot 480–510 mμ	++ rot 500–550 mμ	++ blau 570–620 mμ	++ braunrot Farben 2. Ordnung
Vitamin D ₂ 	+++ rot 530 mμ	+++++ violett 570 mμ	+++ blau 590 mμ	++++ grün 650 mμ	+++ violettrot Farben 2. Ordnung

Rotverschiebung →

+ = Maß der Kondensationsgeschwindigkeit

Rotverschiebung ↓

4,5- bzw. 5,6- oder 7,8-Stellung analog den einseitig positivierten Äthylenen von WIZINGER¹ als verschiedenen stark positivierten Systeme je nach der Zahl der koordinativ ungesättigten C-Atome auffassen kann, welche mit starken Mineralsäuren ionoid-nichtionoide Additionsprodukte liefern und sich mit aromatischen oder heterozyklischen Aldehyden kondensieren lassen. Der wahrscheinliche Reaktionsverlauf ist folgender:



Die Kondensationsgeschwindigkeit der Sterinkarbeniumsalze mit den Aldehyden ist bei den einzelnen Sterinen stark verschieden. Die Ursache liegt in der verschiedenen starken Haftfestigkeit der Protonen am C-Atom 6 oder allgemein am β-C-Atom. Je nach der Leichtigkeit, diese Protonen abzuspalten, lassen sich die Sterine in verschiedene Typen einteilen. Zum Typus I gehört zum Beispiel das Cholesterin, zum Typus II zählt das Ergosterin und zum Typus III, welcher am leichtesten Protonen abgibt, gehört das Vitamin D (D_2 , D_3 , D_4 usw.). Bei diesem Typus erfolgt auch die Kondensation mit den Aldehyden am raschesten. Je nach der Zahl und Art der positivierenden Auxochrome kann die Aldehydkomponente die verschiedensten optischen Effekte hervorbringen. Man erhält so Sterinkarbenium-

perchlorate, deren Farben an Intensität und Reinheit den Triphenylmethan-Farbstoffen nicht nachstehen, bis zu stark grauhaltigen Farbstoffen, welche im ganzen sichtbaren Spektrum Absorption zeigen und vermutlich hohe Absorptionsmaxima im nahen Ultrarot haben. Bei allen diesen Reaktionen hat sich die Auxochromtheorie von WIZINGER¹ aufs glänzendste bestätigt (Tab. 1).

Eine große Zahl der bekannten Sterinreaktionen beruht auf Karbeniumsalzbildung. Auch die von H. KÄGI und K. MIESCHER² aufgefundene Farbreaktion auf 17-epimere Steroide lässt sich sehr gut in den beschriebenen Reaktionstypus einordnen.

Eine erste ausführliche Mitteilung über die beschriebenen Reaktionen erfolgt demnächst in den Helvetica chimica acta.

HERMANN SCHALTEGGER

Wissenschaftliche Forschungsabteilung der Dr. A. Wander AG., Bern, den 3. Dezember 1945.

Summary

It has been found that in the presence of concentrated acids with aromatic or heterocyclic aldehydes, sterols can be condensed to deeply coloured compounds which have been identified as "Carbenium"-salts. These salts act in the same way as the WIZINGER ethylenes. The table shows the relation between colour and constitution.

¹ R. WIZINGER, J. prakt. Chem. NF 154, 1 (1939); 157, 129 (1941). — Organische Farbstoffe (F. Dümmers Verlag, Bonn 1933).

² H. KÄGI und K. MIESCHER, Helv. chim. acta 22, 683 (1939).

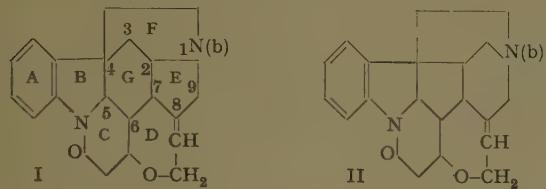
The Constitution of Strychnine

PRELOG and SZPILFOGEL¹ have proposed a modification (II) of the writer's strychnine formula (I) on the ground of undisclosed experimental evidence and cer-

¹ R. WIZINGER, J. prakt. Chem. NF 154, 1 (1939); 157, 129 (1941).

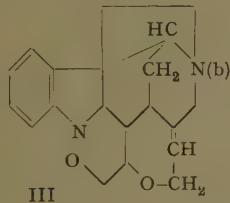
¹ V. PRELOG and S. SZPILFOGEL, Exper. 1, 6, 197 (1945).

tain other considerations. These latter are chiefly concerned with the results of profound decompositions at relatively high temperatures under the influence of strong caustic alkaline reagents. Any possible explanation of such results involves the disruption of many bonds in the unique polycyclic system of the alkaloid. The formation of tryptamine in this way is certainly significant, but that of β -collidine may indicate little more than the occurrence of a C_4-N-C_4 group in the molecule. The structure (II) contains $N(b)(CH_2)_3$; and cannot provide an explanation of the properties of pseudostychnine (hydroxystychnine)¹ which undoubtedly contains $:C(OH)-N(b):$. It does not contain $-CH(OH)-N(b):$, as formula II demands. This is proved by the fact that it cannot be oxidized to a cyclic amide and the product of methylation and hydrolysis is a keto-amine, and not an aldehydo-amine².



This argument is decisive, but II also affords no satisfactory basis for an explanation of the formation and further transformations of methoxymethyldihydro-*chano*-strychnone³, or of dihydrostrychnidine-D⁴.

If PRELOG and SZPILFOGEL are able to provide new evidence that ring E is six-membered the formula that must be considered is III.



This formula is derived from I by moving N(b) from union with C², to C³, and the skeleton is actually that proposed for dihydrostrychnidine-D. We have frequently contemplated the possibility that the skeletons for dihydrostrychnidine-A and -D can be transposed; both are strainless.

The only disadvantages of III for strychnine are again concerned with the interpretation of reactions of methoxy-methyldihydronostrychnine and methoxy-methyldihydro-*chano*-strychnone. In relation to these problems further experimental evidence has been secured and will be reported in another place. Meanwhile the decision between I and III must be regarded as *sub iudice*.

R. ROBINSON

Dyson Perrins Laboratory, Oxford University, England, December 4th 1945.

Zusammenfassung

Die von PRELOG und SZPILFOGEL vorgeschlagene Strychninformel kann die Eigenschaften von Pseudo-

strychnin (Hydroxystychnin) nicht erklären. Für den Fall, daß sich N(b) in einem sechsgliedrigen Ring befindet, wird eine abänderte Strukturformel zur Diskussion vorgeschlagen.

Histaminämie nach Adrenalin

(Eine physiologische Gegenregulation)

In Versuchen mit Gefäßanastomosen an Hunden hat C. HEYMANS¹ nachgewiesen, daß eine Druckerhöhung im isoliert durchströmten Sinus caroticus, sei sie durch Adrenalin oder Ephedrin hervorgerufen, von dieser vasosensiblen Zone aus vagale Reflexe auslöst, welche zu Blutdruckabfall im allgemeinen Kreislauf, Bradykardie und Verminderung der Adrenalinsekretion führt.

1927 haben BURN und DALE² auf Grund von Unterschieden im Blutdruckabfall an der Katze nach Adrenalin die Vermutung geäußert, Adrenalin könnte in der Lunge Histamin freimachen und dadurch zum Blutdruckabfall führen. Weitere Untersuchungen von DALE und RICHARDS³ haben dann aber keine experimentellen Beweise dafür beibringen können, daß unter Adrenalin aus der Lunge oder irgendeinem andern Organ Histamin freigesetzt würde. Die Vasodilatation bei Hund und Katze nach kleinen Dosen Adrenalin erwies sich als peripherer Gefäßeffekt. Die Annahme, daß die physiologische Adrenalkonzentration einen bestimmten Gefäßtonus aufrechterhalte, der dann bei zusätzlicher kleiner Dosis Adrenalin zu einer Erschlaffung führe, konnte nicht als befriedigende Erklärung für den Blutdruckabfall bei Katze und Hund angesehen werden.

1940 fanden EICHLER und BARFUSS⁴ nach Dauerinfusion hoher Adrenalmengen an Katzen einen beträchtlichen Histaminanstieg im Blut. Es handelte sich bei diesen Versuchen um hochtoxische Adrenalmengen; die Mehrzahl der Tiere erlag einem Lungenödem. Als Ort des Freiwerdens von Histamin wurden entweder die Gewebe im Bereich der peripheren Adrenalinwirkung oder die Lunge angesehen. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Erstickung infolge des Lungenödems schuld ist an der Histaminerhöhung im Plasma, denn EICHLER und SPEDA⁵ haben im Tierversuch auch eine Histaminzunahme nach Atemlähmung durch Morphin oder durch mechanische Behinderung der Ventilation gefunden; verbesserte Ventilation verringerte die Histaminämie.

Auf jeden Fall handelte es sich in den letzterwähnten Adrenalinversuchen um tödliche Vergiftungen, welche keineswegs den Schluß zulassen, daß im physiologischen Bereich eine Adrenalin-Histamin-Gegenregulation besteht. Das Umgekehrte, eine Adrenalinsekretion auf Histamininjektion ist dagegen auf verschiedene Weise in Tierversuchen nachgewiesen. Die nachstehenden Versuchsergebnisse sind am Menschen im Rahmen klinischer Untersuchungen über Histaminämie erhoben worden; es sollte ein Test für Schock- oder Allergiebereitschaft gesucht werden.

Versuchsanordnung: Nüchterne, erwachsene Versuchspersonen. Langsame, möglichst gleichmäßige intra-

¹ C. HEYMANS, Amer. J. Physiol., Bd. 85, 498 (1928); Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérap., Bd. 35, 307 (1929).

² BURN und DALE, J. Physiol. 61, 185 (1926).

³ DALE und RICHARDS, J. Physiol. 63, 201 (1927).

⁴ EICHLER und BARFUSS, Arch. exp. Path. u. Pharm. 195, 245 (1940).

⁵ EICHLER und SPEDA, Arch. exp. Path. u. Pharm. 195, 152 (1940).

- ¹ K. WARNAT, Helv. chim. acta 14, 99 (1931).
- ² B. K. BLOUNT and R. ROBINSON, J. chem. Soc. (London), 2305 (1932); 590 (1935).
- ³ L. H. BRIGGS and R. ROBINSON, J. chem. Soc. (London) 590 (1934); T. M. REYNOLDS and R. ROBINSON, ibid. 592 (1934); 935 (1935).
- ⁴ O. ACHMATOWICZ and R. ROBINSON, J. chem. Soc. (London), 581 (1934), 1467 (1938).

venöse Injektion von 0,1–0,2 mg Adrenalin. Wiederholte Bestimmungen von Plasmahistamin nach BARSOUN-GADDUM, Modifikation CODE¹, fortlaufende Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz.

Resultate: Ein Teil der Versuchspersonen zeigt während der Adrenalininjektion einen Histaminanstieg im Plasma, der gegen Ende der Injektion oder kurz nach Schluß der Injektion sein Maximum erreicht und rasch wieder zur Norm abfällt (siehe Fig. 1). Die Reaktion ist individuell außerordentlich verschieden; neben Fällen mit Anstieg der Histaminämie um das Mehrfache des Ausgangswertes, sind solche mit sehr

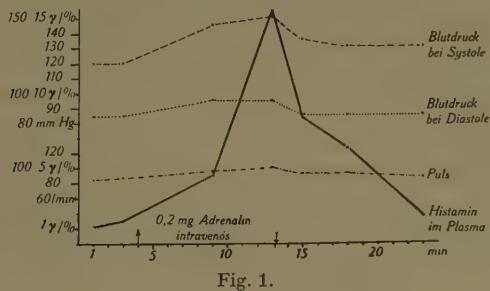


Fig. 1.

geringer oder ohne Histaminerhöhung vorhanden. Das Maximum der Histaminämie kann mit dem Beginn des Abfalls der Adrenalinhypertonie zeitlich zusammenfallen.

Folgerungen: Adrenalinwirkungen können am Menschen zu einer Histamingegenregulation führen; dieser Effekt tritt nach physiologischen oder therapeutischen Adrenalin dosen auf.

Der nachgewiesene gegenregulatorische Effekt bietet eine Erklärungsmöglichkeit für Kollapszustände nach Leitungs- und Infiltrationsanästhesie und läßt ihre Verhütung mit Antihistaminsubstanzen möglich erscheinen. Der individuelle Unterschied im Reaktionssausfall kann klinische Bedeutung haben.

H. STAUB

Medizinische Universitätsklinik, Basel, den 8. Dezember 1945.

Summary

The effects of adrenaline on human subjects can induce a histamine-counter-regulation, which appears after physiological or therapeutic adrenaline-doses.

The proved counter-regulation's effect offers a possibility for explanation of collaps-conditions after nerve block and after subcutaneous infiltration anaesthesia. This suggests the prevention of such incidences by anti-histamine-substances. The individual differences in the course of reaction may have clinical importance.

¹ CODE, J. Physiol. 89, 257 (1937).

Über die Wirkung von *l*-Tyrosin auf die junge Ratte

M. X. SULLIVAN¹ et alii und R. D. LILLY² beschrieben 1932 die Wirkung von oral zugeführtem *l*-Tyrosin auf die weiße Ratte. Bei Tyrosinmengen von 2½–20% des Futters beobachteten sie Schädigungen der Cornea (leukozytäre Infiltrate), exsudative Blepharitiden, Schwellung und Rötung der Extremitäten, degenerative Veränderungen im Parenchym der Leber und der

¹ Publ. Health Rep. 47, 75 (1932).

² Publ. Health Rep. 47, 83 (1932).

Niere, Gewichtsabnahmen und Exitus der Tiere nach wenigen Tagen. G. I. MARTIN^{1,2} und W. C. HUEPER und G. I. MARTIN³ erhielten 1943 mit 5 und 10% *l*-Tyrosin die gleichen Resultate; sie erwähnen weiterhin eine blutdrucksteigernde und eine hyperglykämische Wirkung des Tyrosins.

Unsere eigenen Untersuchungen an über 150 Tieren ergaben, daß auch kleine Tyrosinmengen (1–2% des Futters) bei länger dauernder Zufütterung bei weißen Ratten zu einem charakteristischen Krankheitsbild führen, dessen volle Entfaltung bei großen Tyrosingaben, wie sie in den früheren Versuchen verwendet wurden, durch den in wenigen Tagen eintretenden Tod der Tiere verhindert wird. Die Schnelligkeit der Entwicklung, der Schweregrad und die Häufigkeit dieses Krankheitsbildes sind abhängig von der Tyrosindosis und vom Alter des Tieres; sie nehmen mit steigender Tyrosinmenge zu und sind bei gleicher Dosierung bei jungen Tieren größer.

Beobachtet werden eine Verminderung der Gewichtszunahme und eine Verkürzung der Lebensdauer. Neben Konjunktivitiden verschiedener Grade zeigen sich oberflächliche Defekte und Trübungen der Cornea⁴; trotz fortgesetzter Tyrosinzufuhr erfolgt nach einer dichten Vaskularisierung die Abheilung der Hornhautschädigung bis zur Bildung einer Macula. In einzelnen Fällen schließt sich ein zweiter Trübungsabschub an. Flächenhafte symmetrische Haarausfälle verschiedener Lokalisation ohne entzündliche Hautveränderungen, Rötung und Schwellung der Lippen, Verhorngungsanomalien im Bereich der Nägel und der Zehenballen und entzündliche Prozesse an den Endgliedern der Phalangen treten auf. Immer zeigt sich eine Fütterungssalkaptonurie.

Von den zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus des Tyrosins unternommenen Versuchen sollen hier folgende mitgeteilt werden:

1. Die Entstehung und der Verlauf der Tyrosinschädigung scheinen nicht durch einen Mangel der Vitamine A, B₂ oder B₆ bedingt zu sein.

2. Thiouracil verlängert die Lebensdauer und verhindert oder verzögert die Entwicklung der pathologischen Erscheinungen an den Augen, dem Fell, den Lippen und den Extremitäten.

3. Thyroxin beschleunigt die Entwicklung der Symptome an den Augen und verkürzt die Lebensdauer noch mehr.

W. SCHWEIZER und E. A. ZELLER

Aktiengesellschaft Aligena, wissenschaftliche Laboratorien, Basel, den 15. Dezember 1945.

Summary

Diets with 1–2 p. ct. *l*-tyrosine produce characteristic symptoms in the white rat (loss of weight, conjunctivitis, transitory cloudiness and vascularization of the cornea, loss of hair, cheilitis, inflammation of the toes and alkaptoneuria).

Additional administration of thyroxine accelerates the development of the pathological symptoms of the eyes, while simultaneous application of thiouracil has a preventive or delaying effect on the syndrome mentioned above.

¹ Arch. Biochem. I, 397 (1943), zit. n. Chem. Abstracts 37, 3138 (1943).

² Arch. Biochem. I, 435 (1943), zit. n. Chem. Abstracts 37, 3138 (1943).

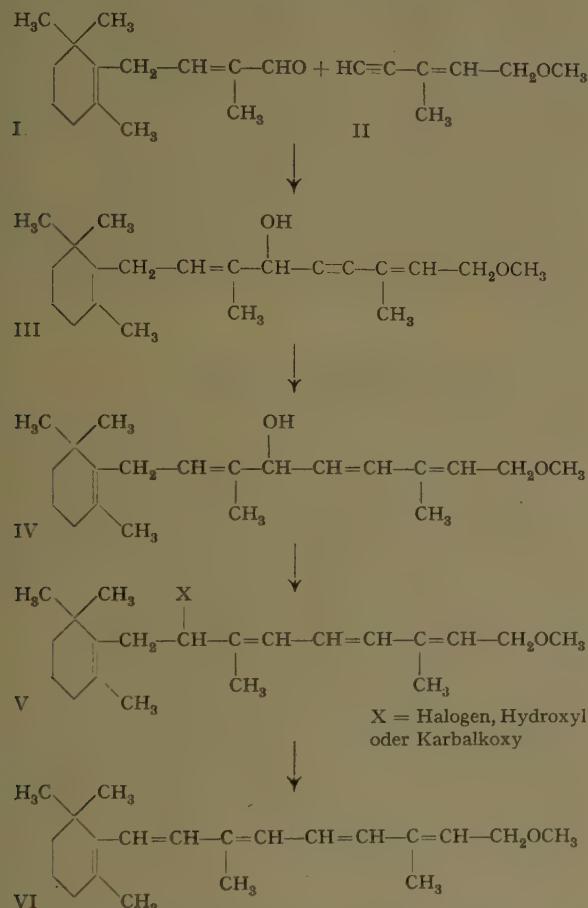
³ Arch. Path. 35, 685 (1943), zit. n. Chem. Abstracts 37, 6337 (1943).

⁴ Die Spaltlampenuntersuchungen wurden freundlicherweise durch Herrn Dr. R. BRÜCKNER, Universitätsaugenklinik Basel, durchgeführt.

Synthese von Vitamin-A-Methyläther

Die Aufklärung der Konstitution des Vitamins A erfolgte 1933 durch KARRER¹ und Mitarbeiter. Seither sind viele Versuche zur Synthese von Vitamin A durchgeführt worden, wobei besonders die Arbeiten von HEILBRON² und Mitarbeitern zu erwähnen sind.

Vor einiger Zeit ist uns die Darstellung von Vitamin-A-Methyläther auf folgendem Wege, ausgehend von 4-Trimethyl-zyklohexenyl-2-methyl-butenal (I) und 1-Methoxy-3-methyl-pentenin (II) gelungen:



4-Trimethyl-zyklohexenyl-2-methyl-butenal (I) kann aus β -Ionen durch Glyzidestersynthese, Verseifung und

¹ Helv. chim. acta 16, 557 (1933).

² J. chem. Soc. (London) 727-737 (1942), 261-270 (1943), 134-147 (1944), 77-94 (1945).

Dekarboxylierung gewonnen werden. 1-Methoxy-3-methyl-pentenin (II) entsteht aus dem Azetylenanlagerungsprodukt von Methylvinylketon durch Erwärmen mit methylalkoholischer Schwefelsäure. Sdp 73-75°/100 mm Hg; $n_D^{22,5} = 1,4552$.

Der Methyläther II wird mittels Äthylmagnesiumbromid in die Grignard-Verbindung übergeführt und dann mit dem Aldehyd I umgesetzt. Das Kondensationsprodukt III siedet bei 161-163°/0,05 mm Hg. $n_D^{21} = 1,5215$; $d_4^{19} = 0,9777$. Durch katalytische Hydrierung wird darauf 1 Mol Wasserstoff an die Dreifachbindung angelagert. Die entstehende Verbindung IV siedet bei 151-153°/0,05 mm Hg. $n_D^{22} = 1,5135$; $d_4^{19} = 0,9609$. Die Allylumlagerung zu V und die Säure- bzw. Wasserabspaltung zu VI kann auf mannigfaltige Weise durchgeführt werden. Beispielsweise kann IV mit Phosphortribromid halogeniert bzw. verestert werden. Aus dem umgelagerten Bromid V läßt sich darauf durch Kochen mit Kaliumkarbonat in Aceton Bromwasserstoff abspalten. Die Umlagerung und die Abspaltung von Säure bzw. Wasser gelingt aber auch in einer einzigen Reaktionsstufe durch Kochen von IV mit Azetanhydrid in Gegenwart von Kaliumazetat sowie durch Kochen mit etwas Jod in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol.

Durch chromatographische Reinigung konnte aus VI der Vitamin-A-Methyläther mit dem spezifischen Absorptionsspektrum von Vitamin A (Maximum bei 325-328 m μ) und dem Sdp 90-95°/10⁻⁵ mm Hg als gelbes Öl abgetrennt werden. Nach der orientierenden Prüfung ist die Wirksamkeit mindestens so groß wie diejenige des β -Karotins. Experimentelle Einzelheiten werden in einer späteren Mitteilung veröffentlicht.

Kürzlich berichtete W. OROSHNIK¹ in einer vorläufigen Mitteilung ebenfalls über eine Synthese von Vitamin-A-Methyläther. In Übereinstimmung mit diesem Autor finden wir, daß nach seinen Angaben ein Produkt erhalten wird, das im Gegensatz zu unserem Vitamin-A-Methyläther nicht das spezifische Absorptionsspektrum von Vitamin A besitzt.

O. ISLER, M. KOFLER, W. HUBER und A. RONCO

Aus den chemischen Laboratorien der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 20. Dezember 1945.

Summary

Preliminary report on the synthesis of vitamin A methyl ether starting from 4-trimethylcyclohexenyl-2-methyl-butenal and 1-methoxy-3-methyl-pentenin.

¹ J. Amer. chem. Soc. 67, 1627 (1945).

Bücherbesprechungen - Compte rendu des publications Resoconti delle pubblicazioni - Reviews

Frontiers in Cytochemistry

The Physical and Chemical Organization of the Cytoplasm. Edited by NORMAND L. HOERR (J. Cattell Press, Lancaster, Pa., 1943)

Das Buch ist der 10. Band der Biological Symposia, welche neben den Fortschritten der Biologie und Genetik auch Abhandlungen über Biophysik und biologische Aspekte der Soziologie enthalten. Der vorliegende Band

ist als Ehrung der großen wissenschaftlichen Leistung von Dr. R. R. BENSLEY (Chicago) gedacht. Im Vorwort wird ein Abriß seiner mannigfaltigen Studien gegeben, es folgen Arbeiten seiner erfolgreichsten Schüler, wie E. COWDRY, ALB. CLAUDE, A. E. MIRSKY, A. W. POLLISTER, GORDON SCOTT u. a. Wie allseitig betont wird, war es BENSLEY gegeben, über dem genauen Wissen unzähliger Einzelheiten die großen Zusammenhänge nie aus den Augen zu verlieren. In den

fast 50 Jahren wissenschaftlicher Tätigkeit wußte er neueste Methoden so auf die speziellen biologischen Gegebenheiten zu adaptieren, daß ihre Anwendung reiche Früchte trug. Seine kritische Unabhängigkeit den Problemen gegenüber wird gut charakterisiert durch den von ihm geprägten Satz: «It does not matter who is right, the only important thing is, what is true.» In welchem Maße eine solche Einstellung die Teamarbeit fördern kann, beweist der Beitrag über die experimentelle, epidermale Karzinogenese der Maus durch Methylcholanthren. Durch die auf mehrere Jahre berechnete Gemeinschaftsarbeit einer Gruppe von Biologen, Chemikern und Pathologen wurden die folgenden Meßreihen am selben Objekt möglich. In regelmäßigen Intervallen wurden nach Applikation der kanzerogenen Substanz an 52 Mäusen folgende Meßgrößen bestimmt: das Zellvolumen der Epidermiszellen, das Nuklearvolumen, die Zellteilung, die Verschiebung der geformten Zellbestandteile im Gravitationsfeld der Ultrazentrifuge, die Einwirkung von Kolchizin auf die Zellteilung, der Gehalt von Thymonukleinsäure auf Grund der Feulgen-Reaktion, Mineral-

zellbestandteile, wie sie durch Mikroinfiltration sichtbar gemacht werden können, ferner auf Grund chemischer Gewebsanalyse das Verhältnis von Kalzium zu Nukleoprotein, zu Phosphor, Lipoideinhalt, Askorbinsäure- und Eisengehalt.

Von besonderem Interesse sind weiterhin die Beiträge von CHAMBERS, welcher auf Grund von Mikroinfiltrationen in Funduluseier von Lösungen anorganischer Salze deren Einfluß auf das Protoplasma verfolgt; SCHMITT, HALL und JAKUS betrachten unter dem Elektronenmikroskop an präparierten Zilien einiger Protozoen (*Paramaecium*, *Frontonia*, *Colpidium*) die Aggregate submikroskopischer Fibrillen; schließlich zeigt G. H. SCOTT eine Reihe von Mikrophotogrammen nach Infiltration, wobei er die Präparate vorerst im Vakuumkryostat bei -63°C gefriert und auf diese Weise ihre Dehydratation erreicht. Das Buch kann allen, die in den biologischen Wissenschaften tätig sind, bestens empfohlen werden. Es zeigt unter anderem die subtilen Methoden auf, welche entwickelt wurden, um zu Aussagen über die submikroskopische Struktur des Protoplasmas zu gelangen.

CH. WUNDERLY

Informationen - Informations - Informazioni - Notes

Experientia vor (400) Jahren

Georg Agricola und die Renaissance der Mineralogie

1. Im September 1546 erschien in der Frobenschen Druckerei in Basel ein stattlicher Folioband, von dem heute noch ein Exemplar in der Universitätsbibliothek Basel aufbewahrt ist, das der berühmte Druckerherr seinem Freund, dem Juristen BONIFACIUS AMERBACH (1495–1562) schenkte. Dieser Sammelband enthält die wichtigsten Schriften des deutschen Arztes GEORG AGRICOLA, eigentlich BAUER (1494–1555) aus den ersten zwei Dritteln seines Lebens. Die Krone der wissenschaftlichen Tätigkeit AGRICOLAS bilden bekanntlich seine postum erschienenen zwölf Bücher «*De re metallica*», die im Jahre 1556 ebenfalls von FROBEN in Basel verlegt wurden. Neben diesem Hauptwerk des sächsischen Arztes dürfen jedoch die früheren Schriften nicht unterschätzt werden, wie dies (oft auch mit unrichtiger zeitlicher Einordnung der Einzelleistungen) bis zu ERNST DARMSTAEDTERS Gesamtwürdigung (München 1926) immer wieder geschehen ist.

2. Aus dem Leben AGRICOLAS ist in unserem Zusammenhang nur soviel von Bedeutung, daß er dank langjährigen philologischen Studien und dank seinen engen Beziehungen zu bedeutenden Humanisten ein gründlicher Kenner des Altertums wurde. Nach seinem in Italien erst spät absolvierten Medizinstudium widmete er sich als Stadtarzt von Joachimsthal (seit 1527) immer mehr der Erforschung des im Erzgebirge seit dem Ende des 15. Jahrhunderts blühenden Bergbaus. Zu diesem Zweck hatte er nach seiner eigenen Mitteilung jene Stadt zu seinem Wirkungskreis gewählt. Später siedelte BAUER nach Chemnitz über, wo er sich auch auf politischem Gebiet (als Bürgermeister) eifrig betätigte.

3. Die Persönlichkeit AGRICOLAS ist gekennzeichnet durch die einzigartige Verbindung eines universalen Humanismus mit einem unwiderstehlichen Trieb zu selbständiger kritischer Naturbetrachtung, der sich hier einem neuen Gebiet, der Gesteins- und Hüttenkunde zuwandte. Doch wurden darüber die andern Zweige der Naturwissenschaften (Geographie, Meteorolo-

gie, Hydrologie, Zoologie) keineswegs vernachlässigt. Wie seinem Zeitgenossen CONRAD GESSNER, der AGRICOLAS Schriften ebenfalls zu Rate zog (das erste mineralogische Werk des deutschen Arztes, das in der Basler Bibliothek aufbewahrt wird, stammt aus dem Nachlaß des Zürcher Polyhistors), ging ihm das Bestreben zu ordnen und zu klassifizieren über alles. Von dieser Grundlage aus schuf er das erste umfassende System der Mineralogie.

4. Die aus dem Altertum und Mittelalter überlieferten Kenntnisse über die Mineralien beschränkten sich auf einige Versuche einer unzulänglichen Systematik (ARISTOTELES, AVICENNA) und zahlreiche Einzelbeschreibungen verschiedener Gesteinsarten (THEOPHRAST, STRABO, PLINIUS d. J., DIOSKURIDES, ALBERTUS MAGNUS u.a.). In der Antike bestanden vielfach Vorurteile gegen die mit dem Bergbau zusammenhängenden Studien. Erste Anzeichen eines Neuauflebens der Metallurgie waren das in Deutschland verbreitete «Bergbüchlein» (zu Beginn des 16. Jahrhunderts) und die «Pirotechnia» des Italieners VANOCIO BIRINGUCCIO (1540).

5. Bei AGRICOLA muß unterschieden werden zwischen seinen Verdiensten um die Geschichte der Gesteins- und Hüttenkunde und zwischen der selbständigen Forschung auf dem Gebiet der Mineralogie und der Metallurgie (inkl. Bergbau). Während sein Hauptwerk (1556) den Grundstein zu einer wissenschaftlichen Metallurgie legt, begründet die im Sammelband von 1546 als dessen wichtigster Teil enthaltene Schrift «*De natura fossilium*» die Mineralogie als neuen Zweig der Naturwissenschaften. Im Sinn einer Erweiterung des in den frühesten Veröffentlichungen Mitgeteilten («Bermannus» 1530 u.a.) stellt sie das erste Handbuch der Mineralogie dar. Ausgehend von den physikalischen Eigenschaften (Farbe, Glanz, Geruch, Härte usw.), wobei auch die geometrischen Gesetzmäßigkeiten der Kristalle eingehend geprüft und zur Einteilung beigezogen werden, unterscheidet AGRICOLA zunächst flüssige, dampfförmige (Exhalationen) und feste Stoffe. Die festen Gesteine bestehen aus gleichen und ungleichartigen Bestandteilen (zum Beispiel Gold-Erde), bei den ersteren, die

auch als sogenannte einfache Mineralien bezeichnet sind, werden wiederum vier große Klassen unterschieden. Ohne auf weitere Einzelheiten einzugehen, soll nur noch auf die Genauigkeit der Feststellungen, namentlich in bezug auf die Fundorte der einzelnen Mineralien hingewiesen werden (zum Beispiel das Vorkommen des «*Hyacinthum*», des heutigen *Amethysts*, in Wolkenstein, Sachsen). Die gleichzeitig erschienene historische Abhandlung «*De veteribus et novis metallis*» ist beachtenswert durch ihre für jene Zeit fast erschöpfende Aufzählung der Fundstellen der Mineralien, die mit denjenigen im Altertum verglichen werden. Besonders interessant ist sein «*Index der Vocabula*» aus der Bergmannssprache, einem «technischen Wörterbuch», das auch einer separaten Ausgabe des «*Bermannus*» von 1546 beigelegt ist.

Eine Vertiefung in die vielseitige Forscherpersönlichkeit AGRICOLAS wird vollauf bestätigen, was Goethe (in der «Farbenlehre», zitiert nach E. DARMSTAEDTER) über seinen Landsmann schreibt: «So bewundern wir ihn jetzt noch in seinen Werken, welche den ganzen Kreis des alten und neuen Bergbaus, alter und neuer Erz- und Steinkunde umfassen und uns als ein köstliches Geschenk vorliegen.»

H. BUESS

Nous publions ci-dessous des rapports sur l'activité scientifique dans les pays atteints par la guerre. Nous pensions ainsi à porter notre part au rétablissement des rapports scientifiques normaux entre les pays.

L'activité du Centre de théories physiques de l'Institut Henri Poincaré pendant les dernières années

L'enseignement de la physique théorique en France a subi une longue période d'éclipse dans le premier quart de notre siècle. Sauf M. LANGEVIN dont le cours au Collège de France restait isolé, les grandes théories modernes de la Physique, telles que la thermodynamique statistique et l'électromagnétisme de MAXWELL ou plus récemment la théorie de la relativité et celle des quanta, n'étaient presque pas enseignées dans notre enseignement supérieur, alors qu'à l'étranger, elles étaient familières à tous les jeunes physiciens. Après la mort d'HENRI POINCARÉ, une coupure acheva de se produire entre les recherches des mathématiciens tournées presque uniquement vers l'étude de questions purement abstraites et les travaux des physiciens presque uniquement orientés vers les recherches expérimentales. C'était pourtant à ce moment que se développaient d'une façon rapide dans d'autres pays les grandes théories relativistes et quantiques qui ont transformé la physique contemporaine. Sur ces questions si importantes, les recherches restaient chez nous rares et éparses. La France avait alors à peu près perdu dans ce domaine la place éminente qu'elle y avait occupée pendant le XIXe siècle où depuis AMPÈRE, FRESNEL et FOURIER jusqu'à HENRI POINCARÉ elle avait été à la tête du mouvement des idées.

Cette situation s'est beaucoup améliorée depuis une quinzaine d'années grâce surtout à la création en 1928 de l'Institut Henri Poincaré. Cet institut, fondé avec l'aide de généreux concours américains et français a dû son rapide développement au talent d'animateur de M. ÉMILE BOREL. Destiné à être un centre d'études pour le calcul des probabilités et la physique théorique, il a rempli ce rôle d'une façon remarquable. Je ne parlerai ici que de la physique théorique. Autour de l'enseignement de théories physiques assuré par un

professeur et un maître de conférences se sont groupés des étudiants et des chercheurs de plus en plus nombreux, désireux de s'initier aux nouvelles théories de la physique et en particulier à la mécanique ondulatoire. Depuis 1932, une réunion hebdomadaire (séminaire de théories physiques) permet aux jeunes chercheurs de prendre contact entre eux, d'exposer leurs travaux et d'analyser les mémoires récents les plus importants. Dans cette ambiance, un grand nombre de travaux originaux ont été effectués et ont souvent conduit leurs auteurs au doctorat.

Malgré les circonstances difficiles existant depuis cinq ans, l'impulsion donnée par l'Institut Henri Poincaré ne s'est pas démentie et aujourd'hui nous possédons déjà un remarquable ensemble de jeunes chercheurs qui, dans un avenir prochain, assureront un véritable renouveau des études de physique théorique en France. Ce mouvement a déjà eu des répercussions diverses. Des chercheurs de laboratoire, entrant en contact avec l'Institut Henri Poincaré, y exposent le résultat de leurs expériences et apprennent à apprécier et à utiliser des théories dont la connaissance leur devient chaque jour plus indispensable; de jeunes mathématiciens, cessant de tourner comme leurs ainés toute leur attention vers des problèmes de pure mathématique et revenant ainsi à une ancienne tradition des grands Géomètres français, s'intéressent aux questions de physique et commencent à apporter aux physiciens l'appui de leurs connaissances et de leur talent. Des ingénieurs mêmes, appartenant notamment aux industries électriques et radioélectriques, comprennent l'intérêt qu'ils ont à rester en relations avec les théoriciens de la physique et à se familiariser avec des méthodes et des conceptions nouvelles susceptibles de leur rendre de grands services dans leurs recherches techniques. La création récente du C.E.M.A. sur laquelle je reviendrai, a encore accru le rayonnement du Centre de physique théorique de l'Institut Henri Poincaré.

Il est juste de dire que cette rénovation des études de physique théorique en France aurait été impossible sans le constant appui du Centre national de la Recherche scientifique qui, en subventionnant de jeunes étudiants comme boursiers permet d'abord de sélectionner les meilleurs sujets, puis en leur accordant les grades de chargé ou de maître de recherches, de les orienter définitivement vers le travail scientifique. Cette aide du C.N.R.S. a été d'autant plus précieuse qu'il existe très peu de postes d'enseignement des théories physiques dans l'Université française de sorte que les jeunes chercheurs de valeur ne peuvent trouver de ce côté le débouché assuré à leurs émules dans les autres disciplines scientifiques. Cette pénurie est due sans doute à l'abandon dans lequel ce genre d'études était tombé en France: elle est d'autant plus choquante qu'à l'étranger il existe dans toutes les universités des chaires de physique théorique. Il faudra certainement, un jour ou l'autre, remédier à cette insuffisance par des créations de chaires, mais en attendant le C.N.R.S. a rendu et rend de grands services en permettant d'assurer à de jeunes théoriciens une situation matérielle en rapport avec leur mérite et de les retenir ainsi dans les voies de la recherche.

A l'Institut Henri Poincaré, l'enseignement et la recherche ont été tout naturellement orientés dans le sens des grands courants contemporains de la physique théorique, relativité, quanta et particulièrement mécanique ondulatoire.

Une des tâches essentielles qui, en cet ordre d'idées,

s'offrait aux jeunes chercheurs, était d'établir sur des bases solides le développement logique des raisonnements sur lesquels repose la nouvelle mécanique, d'en approfondir les conceptions essentielles, d'en comparer les diverses branches aux branches correspondantes de l'ancienne mécanique dont elle est une généralisation. C'est à ce genre de travail que s'est notamment attaché M. JEAN-LOUIS DESTOUCHES. Auteur à 24 ans d'une thèse sur la difficile théorie de la seconde quantification, il a depuis 10 ans poursuivi de nombreuses études pour éclairer les conceptions de la mécanique ondulatoire et consolider ses bases logiques. On lui doit aussi des études sur la notion de centre de gravité en mécanique ondulatoire, sur le spin, sur la mécanique ondulatoire des systèmes de corpuscules, etc. Ces recherches l'ont conduit dans ces dernières années à publier d'importants ouvrages d'ensemble intitulés «Corpuscules et systèmes de corpuscules» et «Principes fondamentaux de physique théorique». Les idées générales développées dans ces livres sont d'une grande portée et, dans une thèse toute récente, M. MURARD en a montré toute la fécondité pour la théorie générale des corpuscules. Autour de M. DESTOUCHES se groupent déjà de nombreux élèves: en dehors de la thèse de M. MURARD, les travaux de Mlle VIARD, de Mlle MORETTE et de M. SLANSKY ont été effectués sous sa direction.

Toujours au point de vue des idées générales de la mécanique ondulatoire, je mentionnerai les intéressants travaux de M. ARNOUS sur l'application des conceptions générales du calcul des probabilités au formalisme de la mécanique ondulatoire. Ces travaux ont été poursuivis en liaison avec l'Institut Henri Poincaré bien que leur auteur n'ait pu encore venir y travailler.

Mme PAULETTE DESTOUCHES-FÉVRIER, agrégée de philosophie, poursuit depuis plusieurs années des recherches de logique scientifique mettant en lumière avec une rare pénétration les éléments nouveaux que l'essor des théories actuelles de la physique apporte à la logique. Dans une thèse soutenue au mois de juillet dernier, elle a résumé l'ensemble de ses idées: c'est un travail d'une grande originalité et d'un haut intérêt.

*

Une question très importante qui s'est posée en mécanique ondulatoire dès le début de son développement a été d'arriver à représenter les propriétés de l'électron qui sont connues sous le nom de «spin». En 1929, M. DIRAC était parvenu à résoudre ce problème difficile en développant sa théorie de l'électron à spin qui est l'un des plus beaux joyaux de la physique théorique nouvelle. Attiré par l'intérêt exceptionnel de cette théorie, j'en faisais dès 1931 l'objet d'un enseignement approfondi. Un fait étrange me préoccupait alors: la théorie de la lumière qui avait servi de modèle à la mécanique ondulatoire lors de son apparition n'avait pas pu trouver sa place exacte au sein de la nouvelle mécanique. Or l'étude de la théorie de DIRAC me suggéra l'idée que l'on devait pouvoir obtenir une théorie satisfaisante de la lumière ayant la forme d'une «mécanique ondulatoire du photon» en généralisant convenablement la théorie de DIRAC. L'électron est, en effet, une particule de spin $1/2$ (en unité $h/2\pi$) tandis que le photon est une particule de spin 1. Il fallait donc transformer les équations de DIRAC, valables pour l'électron en équations susceptibles de représenter une particule de spin 1. Dans une suite de travaux effectués de 1933 à 1939, j'ai pu obtenir ce résultat en employant une «méthode de fusion» et constituer ainsi une mécanique ondulatoire du photon satisfaisante et en accord avec la théorie quantique des champs électromagnétiques. Ainsi que je

l'ai ensuite montré, cette mécanique ondulatoire du photon n'est qu'un cas particulier de la théorie générale des particules à spin, théorie générale qui comprend la théorie du méson, autre particule de spin 1, et probablement aussi celle du graviton qui paraît être une particule de spin 2. Mes travaux sur la théorie du photon et celle plus générale des particules à spin ont orienté les recherches de plusieurs de mes jeunes collaborateurs qui ont fait eux-mêmes des travaux importants sur ce sujet: j'en parlerai dans un instant.

Mais je dois signaler auparavant, qu'en 1936 M. ALEXANDRE PROCA qui travaillait aussi à l'Institut Henri Poincaré, a obtenu, indépendamment de mes recherches, des équations applicables à une particule de spin 1 chargée électriquement. Ces équations concordent avec celles de ma théorie du photon quand on néglige la charge de la particule. Les équations de M. PROCA ont pu ensuite être utilisées dans la théorie du méson, ce qui les a rendues célèbres à l'étranger. M. PROCA a poursuivi depuis d'intéressantes recherches sur les particules élémentaires.

Toute particule doit, d'après la mécanique ondulatoire, posséder un spin égal à n ou $n + 1/2$, n étant un entier. Le cas de l'électron correspond au spin $1/2$, celui du photon au spin 1; il est naturel de chercher à faire la théorie générale des particules à spin avec n entier quelconque. Comme je l'ai indiqué, j'avais repris en 1941 dans un de mes cours cette théorie générale en y introduisant la méthode de fusion. Poursuivant mon effort, M. GÉRARD PETIAU et Mme M. A. TONNELAT se sont attachés à approfondir ce genre de recherches.

M. GÉRARD PETIAU avait déjà fait avant la guerre une thèse très originale sur les équations d'ondes les plus générales qu'on puisse imaginer pour un corpuscule. Calculateur très habile, il s'est appliqué dans ces dernières années à reprendre en détails l'utilisation de la méthode de fusion en théorie générale des particules et à la comparer aux méthodes employées par MM. FIERZ et KEMMER. Ces travaux, où la théorie des groupes jouent souvent un rôle important, apportent bien des renseignements d'un haut intérêt.

Mme MARIE-ANTOINETTE TONNELAT a fait preuve dans des recherches difficiles de grandes qualités d'invention. Après avoir soutenu en 1940 une thèse sur la mécanique ondulatoire des photons en présence d'un champ de gravitation, elle a abordé la théorie générale des particules de spin 2. Utilisant une suggestion faite par MM. FIERZ et PAULI, elle a montré que les gravitons (ou particules liées au champ de gravitation) doivent sans doute être considérées comme des particules de spin 2 et que cette hypothèse permettait d'établir une liaison remarquable et inattendue entre la théorie des particules à spin et la célèbre théorie de la gravitation d'EINSTEIN. Dans son cours PECCOT de 1943 au Collège de France, Mme TONNELAT a exposé les résultats qu'elle avait obtenus dans cette voie en les incorporant à un exposé général sur les diverses tentatives de théories unitaires de l'électromagnétisme et de la gravitation: j'espère que le texte de ce très intéressant exposé pourra être prochainement publié.

Je dois citer aussi les travaux effectués sur la mécanique ondulatoire du photon et des sujets connexes par un jeune savant belge M. GÉHÉNIAU. Ces travaux poursuivis en liaison étroite avec les miens l'avait conduit avant la guerre à de beaux résultats en partie publiés à Paris et dont il avait fait le sujet principal d'une thèse soutenue en Belgique. Pendant l'occupation, il a continué ses recherches à l'Université de Bruxelles où il est maintenant professeur. Bien que nous

ayons assez difficilement communiqué pendant plusieurs années, il est toujours resté en liaison morale avec nous.

Un autre jeune savant belge, M. JEAN PIRENNE, a fait en France pendant l'occupation des recherches sur la théorie quantique des champs et l'interaction des particules électrisées et a soutenu à Paris l'an dernier une belle thèse sur ce sujet.

*

Un des aspects importants de la théorie de l'électron de DIRAC, c'est l'établissement d'un compromis entre les idées quantiques et les idées relativistes. Que ce compromis soit incomplet et précaire, c'est un point sur lequel j'ai souvent attiré l'attention. Les conceptions quantiques attribuent en effet à la variable «temps» un rôle tout à fait différent de celui des variables d'espace, ce qui est en opposition formelle avec la symétrie entre espace et temps postulée par la théorie de la relativité. M. DIRAC est parvenu à réaliser une certaine conciliation de ces deux points de vue si opposés, mais il n'a pu y réussir que partiellement et seulement en considérant les valeurs moyennes qui seules ont un caractère tensoriel. Depuis 1940, M. OLIVIER COSTA DE BEAUREGARD a étudié de très près cet aspect de la théorie de DIRAC. Connaissant d'une manière approfondie la structure de la théorie de la relativité, il a en quelque sorte démonté pièce à pièce tout le mécanisme compliqué de la théorie de DIRAC, montrant par de fines analyses comment elle parvient à réunir des points de vue opposés: chemin faisant, il a obtenu des résultats nouveaux sur la densité de spin et le tenseur énergie-impulsion en théorie de DIRAC. Il a résumé l'ensemble de ses recherches dans sa thèse de doctorat soutenue en 1943. Notons aussi les travaux faits dans des directions analogues par M. E. DURAND, professeur au Lycée de Rouen, puis à Lakanal.

*

Le Centre de physique théorique de l'Institut Henri Poincaré s'intéresse également aux applications de la mécanique ondulatoire.

Avant la guerre, M. MAURICE COTTE actuellement chargé de cours à la Faculté des Sciences de Poitiers, avait préparé une belle thèse sur l'optique électronique où il a développé des méthodes très générales et très élégantes pour le calcul des aberrations dans les instruments d'optique électronique.

M. CLAUDE MAGNAN et ses collaborateurs MM. ERTAUD et CHANSON, tout en mettant au point un microscope électrostatique au laboratoire de physique du Collège de France, étudient des problèmes théoriques d'optique électronique en liaison avec l'Institut Henri Poincaré.

On sait combien sont importantes les applications de la mécanique ondulatoire à la chimie pour l'interprétation des propriétés des molécules. En France, peu de personnes sont encore au courant de ces difficiles questions dont l'étude exige à la fois la connaissance approfondie des théories de la physique quantique et celle des données de la chimie. M. RAYMOND DAUDEL, qui travaille à l'Institut du Radium et a fait de très intéressants travaux sur la chimie des radioéléments artificiels, fait depuis deux ou trois ans de grands efforts pour développer chez nous les applications de la mécanique ondulatoire à la chimie et pour tourner vers ces problèmes l'attention des jeunes chercheurs. Sur ce sujet, il reste en liaison étroite avec l'Institut Henri Poincaré qui suit ses efforts avec la plus grande sympathie.

*

La théorie du noyau de l'atome qui présente aujourd'hui, à l'époque de la bombe atomique, un si vif intérêt, a aussi été l'objet de diverses recherches à l'Institut Henri Poincaré. J'ai notamment cherché, dans un cours qui s'est étendu sur trois années, à donner un aperçu de la théorie du noyau dans son état actuel et notamment de la théorie mésonique des forces nucléaires.

Si important que soit à l'heure actuelle le développement de la physique quantique et atomique, il ne doit pas nous faire complètement oublier la physique classique où il reste tant de points importants à étudier. Un certain nombre de travaux ont été faits dans cette direction à l'Institut Henri Poincaré, notamment en électricité. Je mentionnerai la thèse, antérieure à la guerre, de M. RENÉ REULOS sur l'intégration des équations de MAXWELL par des séries de tourbillons et les travaux qu'il a poursuivis depuis pour approfondir par cette méthode la théorie classique du rayonnement électromagnétique.

M. MAURICE PARODI, professeur à l'Institut catholique, étudiant et étendant le calcul symbolique d'HEAVISIDE, en a fait toute une série d'applications qui, débordant le cadre de l'électricité, intéresse d'autres branches de la physique et même les mathématiques pures. M. FRANÇOIS RAYMOND, dans une thèse récente préparée en liaison avec l'Institut Henri Poincaré, a appliqué la théorie des matrices et des valeurs propres, si importante en physique quantique, au problème du déséquilibre dans les réseaux polyphasés qui est l'un des plus difficiles de l'électrotechnique.

M. NICOLAS CABRERA, reprenant des études de M. LÉON BRILLOUIN sur la perturbation des valeurs propres par variation des frontières, en a fait de nombreuses applications notamment aux problèmes de propagation des ondes électromagnétiques dans des tubes, problèmes qui deviennent présentement si essentiels en technique radioélectrique. M. JEAN BERNIER a étudié en vue de la production des ondes électromagnétiques décimétriques la détermination des fréquences propres des cavités métalliques: ces études ont abouti à la soutenance d'une belle thèse de doctorat.

Je dois dire quelques mots des travaux effectués dans des conditions si difficiles par des prisonniers de guerre. Pendant toute la période d'occupation, je suis resté en correspondance avec des prisonniers qui s'efforçaient de poursuivre des recherches de physique théorique ou de mécanique ondulatoire: je me suis efforcé de leur donner des indications utiles et de les encourager. M. BERNARD KWAL, qui travaillait à l'Institut Henri Poincaré avant la guerre, a pendant sa captivité travaillé sur la théorie des particules à spin et a abouti à une curieuse représentation «multiondulatoire». Le lieutenant COURTEL a dans les mêmes conditions fait diverses recherches sur la propagation des ondes électromagnétiques dans les tubes. D'autres cas seraient à citer; il faut rendre hommage à des travaux si courageusement poursuivis dans des circonstances pénibles.

Depuis 2 ans, j'ai inauguré à l'Institut Henri Poincaré, à la fin des séances de mon séminaire au mois de mai, une série de conférences suivies de discussions sur un sujet bien défini. En mai 1944, nous avons étudié ainsi le problème du méson sous ces aspects théoriques et expérimentaux. En dehors des conférences faites par les théoriciens de l'Institut Henri Poincaré, M. LOUIS

LEPRINCE-RINGNET et ses collaborateurs de l'Ecole Polytechnique, MM. SERGE GORODETSKY et ROBERT RICHARD-FOY ainsi que MM. ANDRÉ FRÉON et JEAN DAUDIN ont fait de remarquables exposés. Ces exposés et ces discussions sur le méson viennent d'être publiés par les soins des Éditions de la Revue d'Optique.

En mai 1945, nous avons de même étudié l'*optique électromagnétique*. En dehors de M. MAGNAN et de ses collaborateurs déjà cités, M. DUPOUY, professeur à l'Université de Toulouse, M. FAURÉ FRÉMIET, professeur au Collège de France, M. LÉAUTÉ, professeur à l'Ecole Polytechnique, ainsi que MM. LALLEMAND et GRIVET ont apporté leur concours précieux à ces réunions. Les éditions de la Revue d'Optique doivent en publier prochainement le compte rendu.

Pour mai 1946, j'envisage de faire des réunions sur les applications de la mécanique ondulatoire à la chimie et en particulier sur la mésomérie.

*

Je veux dire encore quelques mots sur le Centre d'études de mathématiques appliquées (C.E.M.A.) de l'Institut Henri Poincaré. En 1943, un certain nombre de physiciens, et notamment M. et Mme JOLIOT-CURIE, ont attiré mon attention sur l'intérêt que présenterait un organisme susceptible de fournir aux physiciens (et éventuellement aux ingénieurs) tous les renseignements dont ils pourraient avoir besoin sur les méthodes et instruments mathématiques utilisés par la physique théorique. Plusieurs professeurs de la Sorbonne ainsi qu'un grand nombre de jeunes chercheurs se sont intéressés à cette idée. Un plan de travail a été arrêté comportant l'élaboration de monographies consacrées à des théories ou à des méthodes mathématiques utiles pour les applications ainsi que la rédaction d'un formulaire général. Grâce à l'appui financier du C.N.R.S. et à l'intérêt personnel que M. JOLIOT porte à cette entreprise, ce programme est déjà en voie de réalisation et plusieurs des publications projetées sont déjà rédigées. Notre effort a été jusqu'ici un peu entravé par les difficultés d'impression, mais tout permet d'espérer que le C.E.M.A. pourra maintenant se développer rapidement et rendre les plus grands services, en servant de trait d'union entre chercheurs qui s'ignoraient et en réalisant la publication de quelques-unes de ces monographies si utiles et si nombreuses à l'étranger, dont nous sommes en France entièrement privés.

LOUIS DE BROGLIE, Paris

L'embryologie expérimentale dans les Pays-Bas pendant la guerre (1940-1945)

1. Introduction

L'école d'embryologie expérimentale néerlandaise a été créée par M. W. WOERDEMAN. Elève, lui-même, de BRAUS, de SPEMANN, il a rassemblé autour de lui, d'abord à Amsterdam, puis à Groningue, depuis 1931 de nouveau à Amsterdam un nombre d'élèves qui se sont appliqués à des recherches d'embryologie expérimentale. Un d'eux, CHR. P. RAVEN, assistant chez WOERDEMAN dès 1928, fut nommé professeur de zoologie à l'Université d'Utrecht en 1938; ainsi, un second centre de recherches d'embryologie expérimentale naquit. Dès lors, l'étude de la causalité du développement dans les Pays-Bas est presque exclusivement localisée aux laboratoires d'anatomie et d'embryologie à Amsterdam, sous la direction de WOERDEMAN, et de zoologie générale à Utrecht, sous la direction de RAVEN.

Pendant les années de la guerre, la poursuite des recherches expérimentales se heurtait à bien des difficultés. Les restrictions rigoureuses de l'usage de gaz et de l'électricité, le manque de combustibles rendaient la continuation du travail de plus en plus difficile; d'ailleurs, les persécutions continues par les Allemands créaient une atmosphère peu favorable aux recherches. Pourtant, on a réussi à continuer les activités scientifiques jusqu'à l'automne de 1944; alors, la situation devint si insupportable que le travail fut impossible.

Un aperçu des recherches d'embryologie expérimentale, entreprises pendant les années de guerre dans les deux laboratoires mentionnés ci-dessus, paraîtra bientôt en langue anglaise¹. Un résumé bref de ces recherches sera donné ici.

2. Le laboratoire d'anatomie et de l'embryologie de l'Université d'Amsterdam

Au laboratoire de WOERDEMAN, les recherches d'embryologie expérimentale concernent avant tout le développement des amphibiens; en outre, quelques expériences sur des embryons d'oiseaux ont été exécutées. Parmi les premières, quelques-unes sont des expériences de morphologie causale; d'autres regardent l'«embryologie chimique» des amphibiens.

M. W. WOERDEMAN, poursuivant des recherches antérieures, a étudié la détermination de l'ébauche du cristallin chez les anoures². Quand l'ébauche d'un embryon de *Rana esculenta* au stade du bouton caudal est greffée sous l'ectoderme ventral, une vésicule à fibres cristalliniennes se développe, indépendamment du contact avec des fragments de rétine. L'ébauche a donc été déterminée déjà au stade de l'opération, et son axe médiolatéral a été fixé. Après l'enlèvement précoce de la vésicule optique, le cristallin ne se développe pas (contre SPEMANN); peut-être des différences de race sont en jeu. Cependant, d'après des expériences de G. TEN CATE, il y a aussi une influence de la température d'élevage des embryons. Il extirpa l'ébauche optique au stade de la plaque neurale chez des embryons de *Rana esculenta*, élevés (avant l'opération) à des températures de 25 et 10° C, respectivement. Chez les premiers, 4 sur 50 formaient un cristallin indépendamment de l'ébauche optique; dans l'autre groupe, chez 23 sur 46 un cristallin se développe. Evidemment, le stade où le cristallin est déterminé, dépend de la température. Cependant, il n'était pas possible d'obtenir une différenciation autonome du cristallin chez l'axolotl en baissant la température d'élevage.

WOERDEMAN étudia de même, en continuation d'expériences antérieures, la détermination de la polarité de l'ectoderme³. La direction du mouvement ciliaire de l'ectoderme de *Triton taeniatus* est fixée dans un stade de gastrula jeune (stade 8-9 d'après GLAESNER). Après rotation d'un grand lambeau d'ectoderme, celui-ci se différencie en plaque neurale et épiderme conforme à l'entourage, mais la direction du mouvement ciliaire est conforme à la polarité originale du greffon. Dans les vésicules auditives, formées d'ectoderme tourné, la direction du courant de liquide est anormale. Tandis que l'axe antéropostérieur de la vésicule auditive du *Triton* est déterminé au stade 24, la direction du mouvement ciliaire de sa paroi est fixée au stade 8-10. D'observations analogues ont été faites sur la direction du

¹ M. W. WOERDEMAN et CHR. P. RAVEN, Experimental embryology in the Netherlands (1940-1945). Elsevier's Publishing Co. (sous presse).

² M. W. WOERDEMAN, Acta neerl. morphol. 4, 91 (1941).

³ M. W. WOERDEMAN, Proc. Kon. Akad. Wet. Amsterd. 44, 262 (1941).

mouvement ciliaire de l'épendyme du rhombencéphale; après rotation d'un lambeau de la plaque neurale au stade 12-13, le rhombencéphale montre une structure normale, mais le courant dans son ventricule était renversé. On peut conclure de ces expériences que la détermination de la polarité ciliaire se produit par d'autres facteurs que la polarisation de la vésicule auditive et du cerveau.

D'autres expériences de WOERDEMAN concernent le développement des dents des urodèles¹. Aux stades 15-18 d'après GLAESNER, des greffes xénoplastiques de l'ectoderme buccal entre *Triton taeniatus* et l'axolotl furent exécutées. Les résultats montrent que tous les dents se forment dans la région ectodermale de la bouche. La formation des dents est induite dans l'ectoderme par les pièces du squelette sousjacentes. Des dents à composition chimérique furent observées; leur taille dépend de l'espèce qui a fourni l'organe d'émail.

Enfin, WOERDEMAN a étudié le pouvoir d'induction de la crête neurale, par une méthode appelée par lui «isolation *in vivo*»: un fragment de la zone marginale de la plaque neurale au niveau de la région du prosencéphale fut introduit dans la paroi ventrale d'une larve plus âgée, et couvert d'ectoderme d'âge varié.

Le greffon formait dans une partie des cas un cerveau avec épiphyse et paraphysse; elle induisit dans l'ectoderme du tronc une nageoire dorsale; cette induction était indépendante de la présence du tissu cérébral.

A ces expériences, celles de TRAMPUSCH² se relient. Il extirpa la plaque neurale d'embryons d'axolotl du stade 14, et vit se développer des larves sans nageoires et sans cellules pigmentaires; tantôt les vésicules auditives étaient présentes, tantôt elles manquaient. De l'ectoderme du stade gastrula, greffé dans la région auditive d'un embryon d'axolotl du stade 24-25, fournit des otocystes; il est à remarquer que ce matériel n'avait pas subi la neurulation. Dans les expériences d'«isolation *in vivo*», la crête neurale céphalique induisit des otocystes dans l'ectoderme de la gastrula, même dans les cas où le greffon n'avait pas formé du tissu cérébral; en outre, des organes de la ligne latérale et des ébauches de membres furent formés. En étudiant la migration de la crête neurale à l'aide de la coloration vitale localisée, TRAMPUSCH put établir que la détermination de l'axe antéropostérieur de la vésicule auditive correspond au moment où la crête neurale a gagné la région auditive et commence à envelopper la vésicule, tandis que la détermination de l'axe dorsoventral coïncide avec l'enveloppement total de celle-ci.

J. H. G. M. VAN DETH étudia le développement du pronéphros et mésonéphros et de l'uretère primaire de l'axolotl. Après extirpation du pronéphros, celui-ci ne se régénérera pas. L'uretère primaire devrait se former *in situ*, selon les résultats de VAN DETH; la présence du pronéphros exerce une influence accélérante, mais n'est pas indispensable à la formation du canal excréteur et de sa cavité. Après transplantation de l'ébauche du pronéphros sous l'épiderme de la paroi ventrale du corps, VAN DETH n'a jamais vu qu'un uretère se formait au dépens du greffon et s'étendait en arrière par élévation et croissance. La partie caudale de l'uretère primaire prend son origine d'une excroissance du cloaque; peut-être, sa formation est induite par une action de la partie antérieure. Après extirpation du

pronéphros, néanmoins son glomérule se développe. Un pronéphros transplanté n'induit pas de canalicules néphritiques accessoires dans le revêtement du cœlome; dans quelques cas, une ébauche de membre fut induite dans la paroi ventrale du corps. Le développement du mésonéphros est indépendant du pronéphros.

TRAMPUSCH a étudié l'influence des rayons X sur les gastrulas d'axolotl, à la recherche d'un moyen pour éliminer électivement certains éléments à division cellulaire intense. Après traitement au stade blastula, des troubles de l'invagination en résultèrent; la neurulation était accélérée, la plaque neurale devint trop étroite. Des embryons microcéphaliques et acéphaliques étaient produits. Un traitement faible, d'autre part, eut une influence favorable à la croissance de la tête. L'étude histologique des embryons malformés montrait la présence de noyaux pycnotiques surtout dans le mésoblaste céphalique antérieur; plus tard, la plaque préchordale et les trabécules montraient des défauts.

C. F. DAMSTRA rechercha la méthode de décapsulation des œufs d'anoures par la trypsine. Elle ne paraissait pas très utile. Les stades jeunes sont trop sensibles à la trypsine; peut-être elle pourrait acquérir quelque utilité au cas des stades plus âgés.

Les expériences sur l'«embryologie chimique» des amphibiens furent exécutées par G. TEN CATE. Il étudia la respiration d'œufs d'amphibiens à l'aide du respiromètre de WARBURG-BARCROFT. Chez *Rana fusca* et *Rana esculenta*, la courbe de respiration s'élève plus rapidement que chez l'axolotl; chez le dernier, elle montre de grosses fluctuations. La consommation d'oxygène totale jusqu'à un stade déterminé dépend de la température, chez *Rana*; dans l'axolotl, il n'y a pas de différence distincte. Chez *Rana fusca*, la consommation d'oxygène jusqu'à l'éclosion atteint le maximum à 15,5°C, est moindre à 12°C, encore moindre à 20°C. La respiration des œufs vierges de *Rana fusca* est inhibée fortement par le cyanure; une diminution de 80-90% fut observée.

De plus, TEN CATE a étudié l'influence de l'arsenic trivalent sur le développement des amphibiens. Quand le sperme de *Rana* fut traité d'arsenic, le pourcentage d'œufs développés fut diminué sensiblement; cependant, les embryons ne montraient pas de malformations. Le traitement des œufs d'axolotl amenait l'arrêt du développement; spécialement, la morphogénèse était retardée. La sensibilité des œufs était plus grande dans les premières phases de la gastrulation que plus tard; à 14°C, elle était plus grande qu'à 18°C. Pendant la neurulation, la sensibilité accrût de nouveau; après la neurulation, elle montrait une diminution considérable. Dans les embryons traités pendant la neurulation, des tumeurs épidermiques de cellules montrant des signes de dégénération se développaient; en outre, des anomalies du système nerveux central, des malformations microcéphales et des proliférations cellulaires au niveau du rhombencéphale et de la base de la queue se produisaient.

En outre, l'influence des hydrocarbures carcinogènes fut étudiée. Le benzopyrène n'avait pas d'effet sur des explantats d'ectoderme de la jeune gastrula d'urodèles. Cependant, une influence sur la croissance des larves de grenouille était évidente; en concentration faible, il y avait une stimulation de la croissance; par contre, des concentrations fortes avaient une action inhibitrice.

Mlle M. M. HUYBERS étudia le développement des gonades et de leurs canaux efférents chez des embryons de poule après implantation d'une autre paire de gonades. Les résultats diffèrent selon le sexe du donneur

¹ M. W. WOERDEMAN, Versl. Ned. Akad. Wet., Afd. Natk. 52, 94 (1943).

² H. A. L. TRAMPUSCH, Acta neerl. morphol. 4, 195, (1941).

et du récepteur, et se groupent, par conséquent, en 4 classes:

1^o gonade ♂ dans hôte ♂: la croissance de l'hôte, de ses gonades et des canaux efférents est normale; le développement des gonades greffées est un peu inhibé;

2^o gonade ♀ dans hôte ♂: pas d'influence sur l'hôte. L'ovaire gauche implanté est bien développé, à l'opposé de l'ovaire droit; microscopiquement, il y a des signes de dégénération;

3^o gonade ♂ dans hôte ♀: la croissance de l'hôte est normale, mais celle de sa gonade est retardée; les canaux de Müller de l'hôte sont parfois réduits. Le testicule implanté est bien développé;

4^o gonade ♀ dans hôte ♀: pas d'influence sur l'hôte. La gonade implantée est bien développée.

3. Le laboratoire de zoologie générale de l'Université d'Utrecht

A Utrecht aussi, quelques-unes des recherches concernent le développement des amphibiens; en outre, une investigation détaillée du développement de la limnée, *Limnaea stagnalis*, a été exécutée.

Pour les expériences sur les amphibiens, outre les espèces usuelles, les œufs de l'anoure *Xenopus laevis* ont été employés. P. D. NIEUWKOOP et J. C. VAN DE KAMER ont examiné l'utilité de ces œufs pour les expériences d'embryologie expérimentale. Ils trouvent qu'ils se prêtent très bien aux opérations microchirurgicales et à la coloration vitale localisée.

CHR. P. RAVEN et J. KLOOS ^{†1} ont étudié l'induction par des fragments de la région médiale et latérale de la voûte archentérique des urodèles, particulièrement en vue de la détermination de la crête neurale². Les fragments furent introduits dans le blastocèle de l'hôte. Il y avait induction de tissu neural et des dérivés de la crête neurale; en outre, des inductions de second ordre: ligne latérale, vésicule auditive, fossette nasale se produisaient. Il y a une différence considérable entre les deux groupes d'inducteurs. Les fragments de la région médiale ont une tendance forte à la différenciation en chorde et tissu musculaire; par contre, ceux de la région latérale se sont développés le plus souvent conforme à l'entourage nouveau. Le pouvoir inducteur de ceux-là est fort, tandis que ceux-ci n'ont qu'un pouvoir inducteur faible. Les fragments médiiaux induisent à la fois du tissu neural et des dérivés de la crête neurale; ceux de la région latérale presque exclusivement de la crête neurale. Les résultats soutiennent l'hypothèse que la plaque neurale et la crête neurale naissent par l'action d'un «évacuateur» commun, dont la concentration est élevée dans les parties médianes de la voûte archentérique, plus bas dans sa périphérie; la diversification dans l'ectoderme repose sur l'influence d'un seuil différentiel par rapport à la concentration de l'évacuateur (DALCO).

J. C. VAN DE KAMER étudia le développement de l'organe pinéal des amphibiens. A l'aide de la coloration vitale localisée, par une méthode propre élaborée spécialement pour ce but, il a pu localiser les ébauches de cet organe de part et d'autre dans le repli cérébral. Avec la fermeture de la gouttière neurale, les deux ébauches se fusionnent. Ce fusionnement n'est cependant pas nécessaire; une seule ébauche, greffée dans le tube médullaire ou dans la paroi du corps, peut se développer en organe pinéal complet. L'ébauche est déterminée déjà au stade de la neurula jeune. Elle peut

se développer aussi après transplantation xénoplastique entre le *Triton* et l'axolotl; dans ce cas, le caractère spécifique de l'espèce est conservé. L'aire pinéale, où le matériel a une tendance à la formation de l'organe pinéal, est d'abord plus étendue que l'ébauche matérielle de l'organe; ce n'est que plus tard que la potentialité se concentre au milieu de l'aire pinéale primitive. Les expériences ont donné aussi quelques renseignements sur le développement de la paraphysé dont les ébauches se trouvent juste devant celles de l'organe pinéal; en général, ils concordent avec les données sur cet organe.

P. D. NIEUWKOOP a exécuté une investigation détaillée sur la détermination des lames latérales, des gonocytes primaires et des gonades chez les urodèles. Par l'ablation totale de l'entoblaste au stade neurula, il put démontrer que la différenciation de la splanchnopleure et de la pariétopleure dépend du contact avec l'entoderme et l'ectoderme, respectivement; quand le feuillet interne des lames latérales est mis au contact de l'ectoderme, il se développe en pariétopleure; à défaut de toute influence inductive, il ne fournit qu'un épithélium plat indifférent ou une masse de cellules épithéliales en dégénérescence. Quand des fragments du feuillet externe et interne des lames latérales sont intervertis au stade neurula, ils se développent conforme à l'entourage nouveau. L'apparition de membres surnuméraires dans plusieurs embryons sans entoderme donnait des renseignements intéressants sur la détermination des ébauches des membres.

Après une investigation préliminaire des mouvements morphogénétiques de l'entoblaste et de la zone marginale ventrale des urodèles, par la méthode de la coloration vitale localisée, NIEUWKOOP démontre que le matériel génératrice des gonocytes primaires n'est pas localisé au pôle végétatif de l'œuf indivis des urodèles, comme c'est le cas chez les anoures d'après BOONOUR. L'ablation de ce plasme, soit au stade insegmenté, soit après son déplacement jusqu'au plancher de la cavité de segmentation au stade gastrula jeune, n'a aucune influence sur le nombre des gonocytes; sa transplantation dans un autre embryon ne provoque aucune augmentation des gonocytes de l'hôte. Par contre, l'ablation de la moitié ventrale du champ végétatif de la gastrula amène une réduction considérable du nombre des gonocytes, et une inhibition de la différenciation des gonocytes restés. De même, l'ablation totale de l'entoblaste au stade neurula réduit le nombre des gonocytes, qui sont localisés tous dans la partie antérieure de la région fertile. L'exérèse du matériel des lames latérales et des néphrotomes de la moitié caudale du tronc au stade neurula jeune provoque la stérilité de la plupart des larves, tandis que les autres contiennent seulement quelques gonocytes bien différenciés dans la partie antérieure de la zone fertile; par contre, l'extirpation de l'ébauche des somites n'a aucune influence sur le nombre des gonocytes. Des transplantations hétéroplastiques de l'entoblaste et de l'ébauche des lames latérales démontrent que les gonocytes primaires naissent du matériel des lames latérales; cependant, pour leur différenciation une influence inductive de l'entoderme dorsocaudal du tronc est nécessaire. Comme la compensation régulatrice du matériel des lames latérales extirpé n'est pas suivie d'un rétablissement du nombre des gonocytes, il est probable que les gonocytes ne dérivent pas de cellules mésodermiques banales, mais d'éléments spéciaux pré-déterminés au sein des lames latérales. Pour la détermination définitive des gonocytes, le contact des lames latérales avec l'en-

¹ Arrêté par les Nazis en décembre 1944 et fusillé en janvier 1945.

² CHR. P. RAVEN et J. KLOOS, Acta neerl. morphol (sous presse).

toderme dorsocaudal pendant quelques heures suffit. Dans les phases étudiées (jusqu'au stade 43 d'après GLAESNER), toutes les cellules génitales de la larve proviennent de ces gonocytes primaires. Les gonocytes se déplacent d'une part passivement, d'autre activement jusqu'aux replis génitaux. Ceux-ci se forment au dépens du revêtement du coelome. Dans les larves sans entoblaste, ils ne se développent pas; pour leur formation, une activation de l'épithélium péritonéal par l'entoblaste est donc nécessaire. En outre, il y a une action inductive locale par la chorde et l'uretère primaire; l'exérèse d'un de ces deux organes n'empêche pas la formation des replis génitaux; d'autre part, après transplantation, tous les deux peuvent induire des replis génitaux accessoires dans l'épithélium péritonéal.

L'investigation du développement de la limnée est entreprise dans le but d'arriver à une compréhension meilleure des processus de détermination dans le développement des œufs des *Spiralia*. Il était d'abord nécessaire de rechercher le développement normal de la limnée; en même temps, par l'emploi de méthodes cytochimiques, l'«embryologie chimique» de cette forme peut être étudiée.

L. H. BRETSCHNEIDER étudia le tractus génital de la limnée et le mécanisme de la ponte. Les œufs sont fécondés dans le spermoviducte. Ils glissent, un à un, dans l'oviducte; dans la partie initiale de celui-ci, ils sont enveloppés d'une couche de liquide albumineux de la glande albuminifère. Dans la partie suivante, cette couche s'entoure d'une mince membrane; les haustres de cette partie servent de matrice. Puis, les œufs sont collés ensemble par la sécrétion de la glande nidamentaire. Enfin, une tunique externe commune est formée par la paroi de l'oviducte. Dans la ponte provoquée (copie ci-dessus), l'allure de ce mécanisme put être étudiée; le premier œuf se trouvait après 30 minutes dans l'oviducte, la formation de la ponte avait commencé dans 60 minutes, tandis que l'oviposition avait lieu après 180 minutes.

La ponte peut être provoquée par l'adjonction de la plante aquatique *Hydrocharis morsus ranae*; la plupart des limaçons réagissent dans quelques heures à cette stimulation. Cette réaction fut étudiée par L. M. VAN NIEUWENHOVEN S. J. et J. LEVER. Leurs recherches démontrent qu'une augmentation brusque de la concentration d'oxygène et un relèvement considérable mais graduel de la température provoquent la ponte; probablement, dans l'action de l'*Hydrocharis* encore d'autres facteurs sont en jeu qui ne pouvaient pas encore être démontrés.

L. H. BRETSCHNEIDER étudia l'ovogénèse. Elle est caractérisée par une activité considérable du noyau; il montre un gonflement et rétrécissement rythmique. Particulièrement, le nucléole est très actif; une production intranucléolaire et épinucléolaire de substances peut être démontrée. Celles-ci tombent dans le nucléoplasme et peuvent passer la membrane nucléaire en état fluide, en forme de granules ou de gouttelettes. La synthèse rythmique dans le nucléole joue, probablement, un rôle important dans l'édification de l'ovule. Le vitellus protéique est formé par l'appareil de Golgi; les granules de vitellus naissent à l'intérieur des corps golgiens. Les mitochondries, d'abord filiformes, se divisent en granules. La répartition des graisses et lipoïdes, du glycogène, de l'acide thymonucléique et ribonucléique, des protéines sulfhydrylées, de l'indophénol oxydase, de la vitamine C et du fer fut étudiée en utilisant des méthodes cytochimiques.

La phase de l'œuf indivis, de la ponte jusqu'à la première division, fut étudiée par RAVEN¹. Elle a une, durée de 4—5 heures. Dans les œufs pondus récemment, un plasme spécial, de coloration différente, se trouve au pôle végétatif. Bientôt, il s'étend sous la couche corticale en direction animale; après la maturation, ce plasme subcortical entoure l'œuf entier. Environ une heure avant la première division, au pôle animal un plasme polaire s'accumule; sa formation dépend d'une attraction que le cortex du pôle animal exerce sur certaines substances dispersées dans l'œuf; dès lors, il se forme aussi dans les œufs centrifugés auparavant.

L'œuf se gonfle par l'absorption d'eau du liquide périovulaire; son volume s'accroît, jusqu'à la première division, de 35—55%. Les phénomènes osmotiques de l'œuf furent étudiés par RAVEN, en collaboration avec H. KLOMP². Dans l'eau distillée, le gonflement est beaucoup plus accusé; il peut s'élèver à 105%. Néanmoins, l'œuf se segmente en 4; alors, le développement s'arrête et les blastomères subissent la cytolysse. En moyenne, les œufs récemment pondus sont isotoniques avec des solutions à 0,093 Mol de non-éléctrolytes. Le «volume non-solvant» calculé se monte à 57%, en moyenne; ce chiffre extrêmement élevé devrait être mis en rapport avec la rigidité du chorion. La «constante de perméabilité» pour l'eau (d'après BROOKS) dans l'eau distillée est d'environ $2 \cdot 10^{-7}$, comme dans divers œufs marins. Dans des solutions d'urée de concentration variable, le développement s'arrête au stade à 4 cellules; dans les solutions de sucre, le stade où le développement s'arrête dépend de la concentration; dans une solution à 0,07—0,08 Mol, un stade à 25—30 blastomères est atteint. L'eau absorbée par l'œuf donne lieu à la formation de vacuoles dans le cytoplasme; celles-ci se forment au dépens de gros granules de vitellus protéique; à l'aide de la centrifugation, il put être démontré que ces granules absorbent environ 3 fois leur propre volume en eau.

Par cette même méthode, les variations de la viscosité et de la tension de surface pendant le stade indivis purent être déterminées. La viscosité s'élève jusqu'à un maximum environ une heure avant la première segmentation, puis elle diminue; au moment de la segmentation, elle s'accroît de nouveau. La tension de surface montre une chute pendant l'expulsion de chacun des globules polaires et peu de temps avant la segmentation.

Le développement ultérieur fut étudié également par RAVEN³. Lorsque l'œuf se segmente, le chorion s'insinue dans les sillons; les observations semblaient indiquer qu'il forme la cloison des blastomères. Des investigations récentes de Mlle O. HÜDIG ont démontré, cependant, qu'il ne s'agit pas du chorion propre, mais d'une couche protoplasmique plus profonde, apposée étroitement au chorion dans l'œuf indivis. La cavité de segmentation se forme, dès la première segmentation, par scission de la cloison interblastomérique; elle s'agrandit rapidement par la sécrétion d'un liquide par des cônes de sécrétion spéciaux sur les surfaces adjacentes des cellules; ce liquide est expulsé périodiquement conforme aux observations de COMANDON et DE FONBRUNE. Le cours normal de la segmentation dépend de la présence des ions du calcium; dans l'absence de ces ions, le chorion se soulève au niveau des sillons, les blastomères restent arrondis et, dans des stades ultérieurs, la cohérence des blastomères se perd entièrement.

¹ CHR. P. RAVEN, Arch. néerl. zool. 7, 91 (1945).

² CHR. P. RAVEN et H. KLOMP, Proc. Kon. Akad. Wet. Amsterd. (sous presse).

³ CHR. P. RAVEN, Arch. néerl. zool. (sous presse).

A la troisième division de l'œuf, le plasme subcortical se concentre au pôle animal et s'unite avec le plasme polaire et le plasme périnucléaire en une masse unique, particulièrement dense et riche en mitochondries; ce plasme dense se retrouve en grande partie dans les micromères, tandis que les macromères consistent principalement d'une plasme vacuolaire, riche en gouttelettes graisseuses. Dans les divisions subséquentes, ces deux sortes de plasme seront distribuées inégalement sur les cellules; dans tous les blastomères, le plasme dense occupe la partie superficielle, tandis que le plasme vacuolaire compose la partie basale de la cellule. La ségrégation des feuillets de la gastrula semble être liée à une proportion différentielle de ces deux plasmes. En outre, des localisations spéciales furent observées relativement au glycogène et à l'acide ribonucléique.

Aux stades ultérieurs de la segmentation, le vitellus subit une transformation profonde, accompagnée d'une ingestion d'albumen par l'œuf. Dans cette transformation, les noyaux semblent jouer un rôle important; des échanges d'acide ribonucléique et de protéides sulfhydrylées entre le noyau et le cytoplasme sont indiqués. La richesse en acide thymonucléique des noyaux montre une forte augmentation dès la gastrulation.

Après la gastrulation, la différenciation histologique des tissus commence. Elle est accompagnée d'une différenciation chimique. Dans chacun des feuillets primaires de l'embryon, deux types de cellules se laissent distinguer. Les organes larvaires fonctionnans (appareil ciliaire, protonéphridium, cellules albuminiques de l'intestin) sont composés de grandes cellules, qui ont perdu le pouvoir de se diviser. Ces cellules contiennent un vacuome distinct; l'appareil de Golgi est bien développé, les mitochondries sont abondantes; en outre, les cellules sont riches en graisse, glycogène et fer ionique, mais pauvre en acide thymonucléique et ribonucléique. Par contre, les cellules destinées à la formation des organes de l'adulte sont petites; elles ont un pouvoir de division intense; le vacuome, l'appareil de Golgi et les mitochondries sont réduits; elles contiennent peu de graisse, de glycogène et de fer, mais sont riches en acide thymonucléique et ribonucléique.

L'analyse causale du développement de la limnée fut abordée par RAVEN et BRETSCHNEIDER¹, en centrifugeant les œufs au stade indivis. En moyenne, 68 % des œufs centrifugés se développent en limaçons normaux; les effets nocifs de la centrifugation sont de peu d'importance et ne varient que peu avec le moment de l'intervention. L'œuf se stratifie en 4 couches: 1^o graisse et vacuoles, 2^o hyaloplasme, 3^o mitochondries, 4^o vitellus protéique. La taille relative de ces couches varie avec le moment de centrifugation. Le glutathion est contenu dans la zone d'hyaloplasme; l'indophénoloxydase, la peroxydase et le glycogène s'accumulent dans

la zone des mitochondries. Aussitôt après la centrifugation, une redistribution des substances déplacées commence. Dans les œufs centrifugés peu après la ponte, une distribution presque normale est rétablie avant le commencement de la segmentation. Dans les œufs centrifugés plus tard, peu avant la première segmentation, la redistribution est gênée par la formation des cloisons interblastomériques¹. Pour les mitochondries, qui occupent une zone moyenne de l'œuf et se répandent extrêmement vite, ce facteur n'a qu'une importance minime. Les gouttelettes de graisse sont déplacées par les sillons de segmentation; en outre, il y a un échange de substances graisseuses parmi les cellules à travers les cloisons intercellulaires. Par contre, le vitellus protéique reste accumulé unilatéralement pendant toute la première partie de la segmentation; ce n'est que plus tard qu'un échange de substances protéiques parmi les cellules a lieu en forme soluble. Du fait que, malgré cela, le développement de ces embryons est normal, on peut conclure que le vitellus protéique ne joue qu'un rôle négligeable dans la détermination des cellules.

Comme dans d'autres cas, le lithium exerce une influence spécifique sur les œufs de la limnée². Un traitement intensif fait apparaître des embryons vésiculeux, qui ressemblent aux «exogastrulas» des oursins; une action plus faible provoque des malformations de la tête, qui varient d'un rétrécissement léger de la partie dorsale de la tête, par des malformations monophtalmiques, synophtalmiques et cyclopiques, jusqu'à la réduction totale de la tête. L'effet du traitement dépend de la concentration du LiCl, de la durée et du stade de développement traité; en outre, des expériences de J. C. KLOEK tendent à montrer une influence décisive du moment où les œufs sont retirés de la solution de LiCl et rapportés dans l'eau. La réduction spécifique, sous l'influence du lithium, de la partie dorsale de la tête, qui se développe du matériel situé au pôle animal de l'œuf, peut être mise en rapport avec l'hypothèse que chez les *Spiralia*, comme chez les échinodermes et les amphibiens, le développement est gouverné par des champs-gradient³, et que l'action primaire du Li serait une inhibition des champs-gradient de l'œuf. L'observation qu'un traitement au lithium dès le stade à 16 cellules peut provoquer les malformations céphaliques mentionnées ci-dessus démontre qu'à ce stade la détermination des organes de l'embryon n'est pas encore irrévocablement fixée.

Mlle E. EXALTO étudia l'influence du NaSCN sur les œufs de la limnée. Cette substance provoqua le gonflement hydropique des embryons et l'apparition d'une pigmentation rouge caractéristique; des modifications du processus de détermination ne furent pas observées.

CHR. P. RAVEN, Utrecht

¹ CHR. P. RAVEN, Arch. néerl. zool. (sous presse).

² CHR. P. RAVEN, Proc. Ned. Akad. Wet. Amsterd. 45, 856 (1942).

³ CHR. P. RAVEN Acta biotheor. 7, 135 (1948).

Inhaltsverzeichnis und Register für den 1. Jahrgang 1945 der Experientia werden dem Heft Nr. 2, Vol. II, beigelegt

La table des matières et le registre pour la première année 1945 de l'Experientia seront annexés au numéro 2, vol. II

L'indice alfabetico e l'indice generale per il primo anno 1945 dell'Experientia verranno acciussi al numero 2, vol. II

The index for Experientia, first vol. 1945, will be added to number 2, vol. II

DDT Geigy DDT

Die Entdeckung der insektentötenden Wirkung von DDT ist das
Verdienst der
J.R. GEIGY A.G., Basel (Schweiz)

TRIX

GESAROL

NEOCID

GESAREX

NEOCIDOL

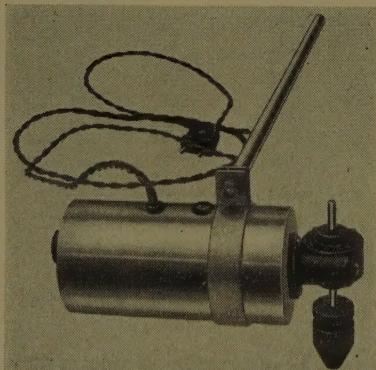


Heilmittelforschung und Heilmittelsynthese

In der großen Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Heilmittelforschung sind Ärzte und Chemiker, Biologen, Bakteriologen und Pharmakologen tätig. Aus streng koordinierter Arbeit ergibt sich die Symbiose der Kräfte, die, aufbauend, Krankheit und Verfall entgegenwirken und zu schützen suchen vor der schleichenden oder brutalen Infektion mit ihren verhängnisvollen Folgen. Nur zähe und ernsthafte Forschertätigkeit wie sie seit der Gründung der CILAG in unseren Laboratorien gepflegt wird, vermag Heilmittel zu schaffen, die als wirkliche Helfer in der Hand des Arztes berufen sind zu retten und zu heilen. Trotz hochgestellten Anforderungen sind die erzielten Erfolge bedeutend. Sowohl in der Bekämpfung der verschiedenen Infektionen wie auf anderen Gebieten der Therapie haben die CILAG-Produkte Weltruf erlangt als Repräsentanten schweizerischer Spitzenleistung in der pharmazeutischen Industrie. Wird je ein neues Heilmittel der CILAG zum Gebrauch freigegeben, so stellt es einen Fortschritt dar gegenüber schon bestehenden sowohl hinsichtlich Verträglichkeit wie Wirksamkeit.



S C H A F F H A U S E N



Laboratoriums-Rührwerk

mit Reduktionsgetriebe (0-1000 Touren)
und eingebautem Drehwiderstand, mit Stab
zum Befestigen am Stativ.

Verlangen Sie Offerte.

CARL KIRCHNER AG., BERN

Telephon 2 45 97

Freiestraße 12

ECLOGAE GEOLOGICAE HELVETIAE

Jährlich zwei Hefte zu ca. Fr. 10.-
(je nach Umfang)

Die Eclogae geologicae Helvetiae, das wissenschaftliche Publikationsorgan der Schweizerischen Geologischen Gesellschaft, veröffentlichen deutsch, französisch oder englisch abgefaßte Originalabhandlungen ihrer Mitglieder. Neben regionalen schweizerischen und ausländischen Arbeiten enthält die Zeitschrift auch Übersichtsdarstellungen aus den Gebieten der allgemeinen und angewandten Geologie, Stratigraphie, Tektonik und Paläontologie. Die Eclogae geologicae Helvetiae werden in Jahresbänden zu zwei Heften den Mitgliedern der Gesellschaft gegen einen Jahresbeitrag von Fr. 12.- zugestellt

VERLAG BIRKHÄUSER AG
BASEL

EXPERIENTIA



Einbanddecke für 1945

Preis Fr. 4.50 + 4% Wust

Bestellungen und Einzahlungen
erbeten an

VERLAG BIRKHÄUSER AG . BASEL 10
Postcheckkonto V 16673

Wenngleich das abgelaufene Jahr 1945 uns das Kriegsende gebracht hat, so war es nicht weniger erfüllt von Schwierigkeiten aller Art in der Warenbeschaffung für die wissenschaftliche Forschung.

Wir begrüßen um so freudiger den Beginn des neuen Jahres 1946, von dem wir hoffen, daß es auch für den großen Kreis unserer geschätzten Kundschaft auf allen Gebieten Erleichterungen bringen möge.

Mit bester Empfehlung!

CARL BITTMANN
BASEL

Telephon (061) 2 22 38 Petersgraben 33

Lonza

ELEKTRIZITÄTSWERKE UND CHEMISCHE FABRIKEN · AKTIENGESELLSCHAFT
FABRIKEN IN GAMPEL, VISP, SINS · VERWALTUNG UND VERKAUFSBÜRO IN BASEL

Ammoniak, flüssig und wasserfrei, Salmiakgeist, Salpetersäure und Mischsäure aller Grädigkeiten

*Ammonsulfat, Natriumnitrat, Ammonnitrat, Natriumnitrit, Natriumazid in besonders reiner
Qualität für technische Zwecke*

*Formaldehyd, Acetaldehyd, Paraldehyd, Crotonaldehyd, Essigsäure, Eisessig, Essigsäure-Anhydrid,
Natriumacetat, Pentaerythrit*

Methyl- und Butylalkohol und deren Acetate, Isopropylalkohol

Aceton, Äthylacetat und Speziallösungsmittel · Cellulose-Acetat in allen Qualitäten

Dicyandiamid, Guanidinnitrat · Nitrobenzol, Anilin, Acetanilid

4 pour 1000



Pour parvenir à découvrir quatre agents thérapeutiques de valeur scientifique, il faut examiner en moyenne mille combinaisons chimiques nouvelles.

Dans les laboratoires universitaires, dans la tranquillité des salles d'étude et dans les grands départements de recherches des entreprises chimiques, on projette et on examine sans répit.

De nouvelles possibilités sont étudiées, d'innombrables expériences exécutées et leurs résultats enregistrés patiemment. Chimistes, pharmacologues, biologistes et physiologistes travaillent et peinent sou-

vent pendant de longues années, avant que le fruit de leurs efforts assidus puisse acquérir une valeur pratique.

Ce travail de stricte recherche scientifique ne contribue pas seulement à créer de nouveaux médicaments, mais encore à rendre toujours plus fines et précises les méthodes scientifiques d'examen et toujours plus exacts les procédés techniques de contrôle des produits pharmaceutiques fabriqués sur une large échelle. Ce n'est qu'ainsi qu'il est possible d'atteindre ce maximum d'efficacité, d'innocuité et de sécurité caractérisant les produits « Ciba ».

CIBA

SOCIÉTÉ ANONYME

BÂLE